

Schäfer, Michael

Diss. Mainz

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof.Dr.med. W. Dick)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG
DES KETAMIN IM HYPOVOLÄMISCHEN SCHOCK

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Michael Schäfer
aus Bad Kreuznach

Mainz 1985

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Gerpüftes Narkotikum: Ketamin	5
A. Anaesthesie	6
B. EEG-Liquordruck-Augeninnendruck- Hirndruchblutung- O_2 -Verbrauch	9
C. Stoffwechsel-Metabolismus	12
D. Atmung	14
E. Kardiovaskuläre Wirkungen - Wirkungsmechanismus	17
F. Ketamin und Schock	22
G. Wirkung auf Blutgase und Säure- Basen-Haushalt	25
H. Psychische Nebenwirkungen	26
Indikationen - Kontraindikationen	29
Eigene Untersuchungen	31
A. Methodik	31
B. Ergebnisse	40
a) Herzfrequenz	41
b) Arterieller Blutdruck	44
1. Systolischer/diastolischer Druck	44
2. Arterieller Mitteldruck	49
3. Blutdruckamplitude	53
C. Blutgase - Säure-Basen-Haushalt	58
1. pH-Wert	58
2. CO_2 - und O_2 -Partialdruck	64
3. Basendefizit (Base Excess, BE), Standardbikarbonat	69
4. Sauerstoffsättigung	74
Diskussion	76
Zusammenfassung	83
Anhang	85
A. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse	85
B. Literaturverzeichnis	120
Lebenslauf	135
Danksagung	136

Einleitung und Problemstellung

Der polytraumatisierte Patient mit schwerem hypovolämischen Schock, sei es nun als Einzelfall, z.B. nach einem Verkehrsunfall, oder aber im Rahmen einer Katastrophensituation mit einer Vielzahl von Verletzten, stellt ein großes Problem für die Anaesthesie dar. Besonders unter den Bedingungen einer Massenkatastrophe kommt es, bedingt durch die besonderen Umstände, zu einer Verlängerung der Zeitspanne, die zwischen Eintritt der Schädigung und der endgültigen ärztlichen Versorgung der Verunfallten liegt. Besondere Anforderungen werden in solchen Situationen an die Anaesthesie gestellt, die die Durchführung einer schonenden Narkose gewährleisten muß. Diese Notfallanaesthesie ist, vor allem bei Patienten im schweren Schockzustand, mit erheblichen Risiken verbunden. Dies gilt besonders dann, wenn nur wenig Zeit für eine adäquate Vorbehandlung des Schocks verfügbar ist. Zwingt eine vitale Indikation zur sofortigen Operation, so müssen die Schockbehandlung und die Narkoseeinleitung oftmals gleichzeitig erfolgen, denn zur Therapie des haemorrhagischen Schocks gehört die Ausschaltung der schockauslösenden und -unterhaltenden Ursache, und deshalb müssen Operationen häufig im Schockzustand durchgeführt werden. Eine Potenzierung der negativen Einflüsse von Schock und Narkose auf die einzelnen Organsysteme, besonders auf das Herz-Kreislaufsystem, sollte vermieden werden.

Analgesie und Anaesthesieverfahren für den Not- und Katastrophenfall müssen unter minimalem technischen und instrumentellen Aufwand ausgeführt werden. Von besonderer Wichtigkeit hierfür sind solche Substan-

zen, die intravenös, gegebenenfalls auch intramuskulär injiziert werden können und dabei zuverlässig in einem kurzen Zeitraum nach der Applikation ihre Wirkung entfalten, ohne wichtige Vitalfunktionen zu bedrohen. Im Katastrophenfall liegt ein Zustand vor, in dem eine größere Anzahl Verletzter ohne dafür ausreichende technische und instrumentelle Ausrüstung notfallmäßig versorgt werden muß.

Sinnvoll für eine solche Situation sind daher nur Verfahren, die unter geringer Beeinträchtigung von Atmung und Kreislauf, eine ausreichende Anaesthesie gewährleisten.

Ein Narkotikum, das in Katastrophensituationen Anwendung finden soll, sollte beim Schockpatienten die Kreislaufverhältnisse wenigstens nicht verschlechtern.

Allein durch die Form der Anaesthesie unterscheidet sich das Phenylcyclidinderivat Ketamin deutlich von den übrigen herkömmlichen i.v.-Narkotika. Ketamin erzeugt eine sogenannte dissoziative Anaesthesie, worunter der Verlust der sensorischen Wahrnehmung und des Bewußtseins ohne normalen Schlafzustand verstanden wird. Ketamin ist ein starkes Analgetikum, vor allem gegen somatischen Schmerz. Da es sowohl hypnotische wie analgetische Wirkung hat, eignet sich Ketamin auch als Monoanaesthetikum. Am kardiovaskulären System kommt es unmittelbar nach i.v.-Gabe in Folge zentraler sympathischer Stimulation sowie Hemmung der Barorezeptoren zu einem ausgeprägten Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Außerdem steigen Herzfrequenz und Herzzeitvolumen an, während der periphere Widerstand unverändert bleibt. Der pulmonale Gefäßwiderstand jedoch steigt an, die Herzarbeit nimmt um 30 - 40% zu. Da aber gleichzeitig die Koronardurchblutung um über 80% zunimmt, kann Ketamin auch zur Narkose bei Patienten mit hypovo-

lämischer Ausgangssituation (Schock) eignesetzt werden. Ferner besteht in kleinen Dosierungen eine ausreichende Spontanatmung bei erhaltenen Husten- und Würgereflexen, womit die Gefahr der Aspiration gering ist. Bei hypotoner Ausgangslage stellt sich immer eine Blutdruckerhöhung im Sinne einer Kreislaufstabilisierung ein (78,82). Ketamin führt als Einleitungsanaesthetikum im Schockzustand zu keiner zusätzlichen Kreislaufdepression und hat sich beim Patienten im hypovolämisch-traumatischen Schock bewährt (102,116). Andere herkömmliche i.v.-applizierbare Narkotika unterscheiden sich deutlich von Ketamin, vor allem hinsichtlich ihrer Kreislaufwirkung.

Die Barbiturate gehören zu den ältesten intravenös applizierten Narkotika. Sie besitzen jedoch lediglich hypnotische, keine analgetischen Wirkungen. Barbiturate führen zu einer Depression des ZNS, so daß in Abhängigkeit von Dosierung und Resorption alle Stadien von milder Sedierung bis zum tiefen Koma erreicht werden können. Vor allem die Erregbarkeit in der Formatio reticularis und der Hirnrinde werden gedämpft. Es besteht eine hohe Reflexbereitschaft sowohl im Vegetativum (Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand, Blutdruckabfall) als auch im motorischen System. In narkotisch wirksamen Dosierungen führen die Barbiturate zu Depression der Herzfunktion, Blutdruckabfall und Atemdepression. Der arterielle Druck sinkt trotz unverändertem peripheren Widerstand infolge venöser Vasodilatation und unverminderter Vorlast. Das medulläre Vasomotorenzentrum und hypothalamische Kreislaufzentren werden gehemmt. Die Herzfrequenz, die Koronarperfusion und der myokardiale O_2 -Verbrauch steigen an, die Kontraktilität des Myokards wird nur wenig beeinflusst. Am respiratorischen System kommt es infolge direkter Hemmung des Atemzentrums in der Me-

dulla mit Reduktion der Ansprechbarkeit auf CO_2 . Etomidate ist ebenfalls ein kurzwirkendes, barbiturat-freies, weitgehend kreislaulinaktives Hypnotikum. Es ist als Einleitungsanaesthetikum für alle Narkoseverfahren geeignet, eine Kontraindikation besteht jedoch bei der Verwendung als Monoanaesthetikum, da dieser Substanz eine analgetische Komponente fehlt und daher eine Kombination mit einem Analgetikum erforderlich ist. Im Bereich des kardiovaskulären Systems kommt es nur zu einer unwesentlichen Steigerung der Herzfrequenz, einer Abnahme des peripheren Widerstandes und einer mässigen Verminderung des arteriellen Blutdruckes. Die myokardiale Inotropie wird nur gering beeinflusst, ebenso der myokardiale O_2 -Verbrauch und die Koronardurchblutung. Etomidate verursacht keine Atemdepression.

Die aufgeführten Beispiele anderer i.v.-applizierbarer Narkotika zeigen, daß es entweder unter Einwirkung dieser Substanzen zum Blutdruckabfall, zur Atem- und Myokarddepression kommen kann (Barbiturate) oder aber es fehlt einigen (Barbiturate, Etomidate) an zusätzlicher ausreichender Analgesie, so daß eine Kombination mit einem Analgetikum erforderlich ist. Ketamin besitzt aber eine blutdrucksteigende Wirkung, was von besonderer Wichtigkeit bei hypotoner Ausgangslage oder Schockzustand ist, die Spontanatmung ist erhalten, und eine Myokarddepression tritt unter klinischen Dosierungen, außer in Fällen mit erheblicher koronarer Herzerkrankung, nicht auf. Ebenso kann Keamin als Monoanaesthetikum verwendet werden, da es sowohl hypnotische wie starke analgetische Wirkungen besitzt.

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde in der hier durchgeführten Untersuchung an Tieren das Verhalten von Kreislaufparametern und laborchemischen

Parametern unter Ketaminwirkung im induzierten experimentellen haemorrhagischen Schock untersucht. Es soll herausgefunden werden, ob es signifikante Unterschiede im Verhalten dieser Parameter gibt, einmal während des Schockverlaufs, zum anderen nach Wiederauffüllen des Blutvolumens vor und nach Ketamininjektion und im Vergleich zu einer nicht in Ketamin behandelten Kontrollgruppe.

Geprüftes Anaesthetikum: Ketamin

Auf der Suche nach einem sicher wirksamen, kurz wirkenden i.v.-applizierbaren Anaesthetikum sind in den 50iger Jahren einige Phenylcyclohexamine untersucht und klinisch erprobt worden. Eines der ersten Derivate war das CI-395, das Sernyl. Aufgrund einer Reihe von psychischen Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Delirien, Echolalie und Logorhoe wurde die Anwendung dieser Substanz aufgegeben. Die Nachfolgepräparate CI-400 und CI-421 zeichneten sich wie ihre Vorläufer durch ausgezeichnete Analgesie, vor allem verbunden mit keinerlei Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems und der Atmung aus (63, 83, 50, 118). Jedoch traten auch häufig psychische Veränderungen postoperativ auf, die eine weitere klinische Anwendung erschwerten. Wiemers (1960) hält die Cyclohexaminderivate für vielversprechend wegen ihrer starken analgetischen Wirkung bei fehlender Atem- und Kreislaufdepression (137). Jedoch erwiesen sich die psychischen Nebenwirkungen als sehr störend.

Domino, Chodoff (1965) und Virtue et al. (1967) stellten ein neues Derivat dieser Substanzgruppe vor (38,

134). Diese Substanz ist das Ketaminhydrochlorid, eine weiße kristalline Masse mit einem Schmelzbereich von 258 - 261°C. Chemisch handelt es sich um 2-CO-Clorophenyl - 2 - Methylamino-cyclohexan - 1-on - hydrochlorid. Ketamin besitzt eine effektive analgetische Wirkung bei einer Dosis von mehr als 1,0 mg/kg i.v.. Als optimale Dosierung gilt 1,5 mg/kg i.v. an mit einer Injektionsgeschwindigkeit von einer Minute (139). Eine Dosis von 1,0 mg/kg i.v. erzeugt Analgesie und Bewußtlosigkeit innerhalb von 30 Sekunden bei einer Wirkungsdauer von 3 bis 10 Minuten. Die Substanz zeigt eine hohe Wirkungsqualität ohne wesentliche respiratorische Depression und keinen kumulativen Effekt bei wiederholter Gabe (9). Ketamin wirkt besonders gegen Schmerzen in der Haut, Subkutis, Muskel, Knochen, Gelenken, Peritoneum, also gegen den sogenannten somatischen Schmerz. Es ist jedoch relativ unwirksam gegen Schmerzen der inneren Organe (viszeraler Schmerz). In der Kombination mit Lachgas ist es aber auch gut wirksam bei Eingriffen in den Körperhöhlen (128).

A. Anaesthesie

Die üblicherweise verwendeten Narkotika führen zu einer Depression des gesamten ZNS und damit zu Schlaf, Analgesie, Atemdepression und Herabsetzung des Muskeltonus, Herz- und Kreislaufdepression. Ketamin dagegen hat eine selektive Wirkung auf bestimmte kortikale und subkortikale Regionen. Assoziationsareale des Kortex und bestimmte subkortikale Strukturen wie der Thalamus werden supprimiert, während gleichzeitig Teile des limbischen Systems aktiviert werden. Diese Dissoziation zwischen Neo-

kortex und Thalamus einerseits und limbischem System andererseits wird daher als dissoziative Anaesthetie bezeichnet (23, 25, 29).

Diese Narkoseform ist eine Kombination von tiefer Analgesie und geringer Beeinflussung der übrigen ZNS-Teile. Je nach Dosierung und Tierart finden sich stimulierende und depressorische Wirkungen auf das ZNS (19). Das Spektrum reicht von Anaesthetie über Katalepsie und Exzitation bis zu Krämpfen. Auch beim Menschen werden Symptome einer zentralen Erregung beobachtet mit generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen und klonischen Zuckungen in Extremitätenmuskeln (106).

Ketamin ist pharmakologisch gut untersucht (19, 38) und klinisch erprobt. Es ist i.v. und i.m. anwendbar, hat eine geringe Toxizität, eine große therapeutische Breite, ist ohne großen Aufwand transportierbar und somit bei Bedarf leicht verfügbar. Bei i.v.-Gabe ergibt sich ein schneller Wirkungseintritt und ein starker analgetischer Effekt, der schon bei subhypnotischen Mengen (0,1 - 0,5 mg/kg) feststellbar ist. Hierbei kommt es zu einem Zustand der Somnolenz bei noch erhaltener Ansprechbarkeit und Orientierung (12,113). Bei weiterer Dosissteigerung kommt es zum Stadium eines oberflächlichen Komas mit tiefer somatischer Analgesie (126). Nach klinischen Dosen hält die analgetische Wirkung länger an als die hypnotische (12). Da durch Ketamin corticothalamische Strukturen gehemmt und andererseits das limbische System aktiviert werden, kann es in der Aufwachphase bei abklingender Wirkung zu bewußt erlebten psychomimetischen Sensationen kommen (25,76,127).

King und Stephen (1967) beschreiben nach 2 mg/kg i.v. den typischen Narkoseverlauf durch Ketamin (69). Nach 30 Sekunden treten Bewußtlosigkeit und Analgesie auf. Dieser Zustand hält 5 bis 8 Minuten an. Nach

etwa 1 Minute kommt es zum Blutdruck- und Pulsanstieg und zu einer kurzzeitigen Atemdepression, die 2 bis 3 Minuten anhält. Während der Narkose kommt es zu ziellosen Extremitätenbewegungen bzw. Fibrillationen von Zungen- und Mundmuskulatur. Wird Ketamin i.m. appliziert, benötigt man 3 - 6 mg/kg. Hierbei dauert die Narkosewirkung 20 bis 30 Minuten bei einem Wirkungseintritt nach 3 bis 5 Minuten. Ca. 50% der Patienten hatten nach ketamingabe Halluzinationen. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen am Injektionsort treten nicht auf. Ohne Praemedikation mit Atropin kommt es zum Teil zu erheblichem Tränen- und Speichelfluß. Postoperatives Erbrechen wird nicht gesehen.

Die Wirkungsdauer der Ketaminnarkose kann in vier Abschnitte unterteilt werden (79):

- a) Toleranzstadium = Zeit für die Durchführung chirurgischer Eingriffe.
- b) Dauer bis zur Ansprechbarkeit, lautäußerungen, Abwehrreaktionen; noch erhebliche Analgesie vorhanden und sicherlich bis zur Ansprechbarkeit zuverlässige Amnesie (sowohl für chirurgische Manipulationen wie auch auf Ansprache erfolgte Antworten).
- c) Zeitraum von der ersten Ansprechbarkeit bis zur völligen zeitlichen, örtlichen und körperlichen Orientierung; chirurgische Eingriffe sind hier nicht mehr möglich, und in diesem Stadium spielen sich die psychometrischen Vorgänge ab.
- d) Nach Erreichen der Orientierung schließt sich die zweite Erholungsphase an, in der häufig über ein Gefühl der Abgeschlagenheit geklagt wird, und es besteht ein erhöhtes Ruhebedürfnis. Diese Phase dauert 4 bis 12 Stunden, was bei der Beurteilung der Entlassungsfähigkeit ambulanter

Patienten berücksichtigt werden muß.

Aus dem letzten Punkt geht deutlich hervor, daß Ketamin ein Stoff mit langer Wirkungsdauer ist und daher für ambulante Narkosen ungeeignet ist (73, 80, 82, 89, 106, 108).

Längere Nachwirkungen betreffen weniger die eigentliche chirurgische Toleranz als die darauffolgenden Zeiten der Erholung. An das Toleranzstadium bis zur völligen Orientierung schließt sich häufig ein über viele Stunden anhaltendes Ruhebedürfnis an, das durch wiederholte Nachschlafperioden gekennzeichnet ist. Aus diesem Nachschlaf sind die Patienten jederzeit erweckbar und dann voll orientiert. Das Ruhebedürfnis und das Gefühl der Abgeschlagenheit nach Erreichen der vollen Orientierung sind auch nach geringen Dosen typisch für Ketamin.

Die postnarkotische Phase bis zur völligen Erholung ist gekennzeichnet durch Sehstörungen (Flimmern, Schwindel, Konvergenzschwäche für ein bis vier Stunden). Die Straßenfähigkeit ist erst nach 6 bis 10 Stunden erreicht. Dies gilt für Dosierungen von 1 - 4 mg/kg i.v..

B. EEG - Liquordruck - Augendruck - Hirndurchblutung
- O₂-Verbrauch

1. EEG

Das EEG zeigt kontinuierliche, monomorphe, langanhaltende, mittelhohe Theta-Wellen, wie sie bei anderen Narkotika (z.B. Barbituraten) nicht vorkommen. Ketamin unterdrückt den Alpha-Rhythmus im EEG und es kommt zum Auftreten von Theta-Wellen (25). Gleichzeitig zeigt sich eine Frequenzabnahme und Vergrößerung der

Amplitude (75). Anhand von EEG-Untersuchungen läßt sich auch der Begriff der dissoziierten Anaesthetie erklären (24, 30), da Ketamin auf gewisse Hirnteile depressorische Effekte ausübt und gleichzeitig andere Hirnareale dagegen aktiviert. Die Theta-Wellenaktivität setzt gleichzeitig mit Beginn der Analgesie ein (26), wobei der Nachweis der Theta-Wellen im EEG die Analgesie überdauert. Ketamin erzeugt weder Krampfanfälle bei Nichtepileptikern, noch verursacht es EEG-Veränderungen bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese, aber normalem EEG. Bei Epileptikern mit EEG-Veränderungen kommt es unter Ketamin zu keiner Zunahme der Krampfpotentiale, es finden sich eher Hinweise, daß Ketamin Krämpfe oder krampfähnliche EEG-Veränderungen bei Epileptikern verhindern kann (28).

Die Kombination der EEG-Veränderungen mit den gelegentlich bestehenden Zeichen einer Encephalose und die langanhaltende Analgesie mit bestimmten traumhaften Erlebnissen lassen nach Kugler und Doenicke (1973) vermuten, daß die hauptsächliche Wirkung des Ketamin a) in einer Reduktion der kortikalen Aktivität mit geringer Beeinträchtigung rhinencephaler Strukturen,

- b) der Enthemmung von Aktivitäten bestimmter subkortikaler Bereiche von kontrollierenden kortikalen Einflüssen und
- c) in einer Blockade der Übertragung peripherer Afferenzen am Ursprungsort telencephaler Projektionssysteme oder in der Peripherie besteht (76).

2. Sauerstoffverbrauch

Ketamin besitzt eine deutlich erregende Wirkung auf das Rückenmark. Es kommt zu einer Steigerung der Muskeleigenreflexe, zu fibrillären Zuckungen

bis hin zu Muskelrigidität. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch die Hemmung inhibitorischer Neuronenverbände. Der erhöhte Muskeltonus ist hauptsächlich für die Erhöhung des O_2 -Gesamtverbrauches von etwa 30% verantwortlich, was durch Muskelrelaxierung zu etwa 85% aufgehoben werden kann (13). Die O_2 -Aufnahme unter Ketaminnarkose ist beim Menschen gesteigert (78, 82) und der O_2 -Verbrauch übersteigt den errechneten Grundumsatzwert, wobei der erhöhte Muskeltonus die entscheidende Rolle spielt. Ebenso ist der myokardiale O_2 -Verbrauch erhöht, verbunden mit einem Abfall der coronarvenösen O_2 -Sättigung (55). Die Koronardurchblutung steigt allerdings in Folge der vermehrten Herzarbeit und des erhöhten myokardialen O_2 -Bedarfs (90). Unter Ketaminnarkose ist der O_2 -Verbrauch des linken Ventrikels deutlich gegenüber anderen Narkoseverfahren erhöht, daher kann ein erhebliches Risiko bei der Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Koronarreserve bestehen (68). bei normaler bzw. nicht wesentlich eingeschränkter Koronarreserve dürfte der O_2 -Mehrbedarf des Herzens durch Anpassung der Koronardurchblutung ohne Schwierigkeiten gedeckt werden (121).

3. Liquordruck - Hirndurchblutung - intraokulärer Druck

Ketamin verursacht einen Anstieg des intraokulären Druckes um wenige cm an Wassersäule, so daß selbst das Glaukom oder starke Myoptie keine Kontraindikationen darstellen (79, 124). Es findet sich jedoch eine deutliche Augeninnendrucksteigerung, die bei Glaukompatienten so beträchtlich werden kann, so daß Ketamin bei Glaukomverdacht vermieden werden sollte (98).

Nach hohen Ketaminmengen zeigt sich ein signifikanter

Anstieg des intrakraniellen Druckes (42). Dieser Druckanstieg wird als Folge einer intrakraniellen Blutvolumenzunahme interpretiert. Bei Patienten mit erhöhtem Liquordruck sollte Ketamin nur verwendet werden, wenn der Liquordruck kontinuierlich überwacht werden kann, und wenn eine schnelle Druckentlastung durch Entfernung von Liquor aus den Ventrikeln möglich ist (88). Ketamin sollte bei Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck nicht angewendet werden, der Einsatz von Ketamin bei solchen Patienten ist sicherlich auch im Katastrophenfall problematisch (111, 131).

Die Hirndurchblutung zeigt im Vergleich zu Untersuchungen mit andern Narkotika nur sehr geringe Änderungen. Das gleiche gilt für die zerebrale Sauerstoffaufnahme (75). Bei Hirndurchblutungsmessungen unter verschiedenen i.v.-Anaesthetika findet sich nur initial eine geringe Abnahme unter Ketamin (56).

C. Stoffwechsel - Metabolismus und Elimination

1. Stoffwechsel

Es finden sich keine signifikanten Änderungen von Laborwerten (BCC, Blutbild, Bilirubin, GOT, GPT, LDH), lediglich eine leichte passagere Erhöhung des Blutzuckerspiegels um 10 bis 15% wird beobachtet (79). Ebenso ergeben sich keine Änderungen des Blutzuckers und der Transaminasen unter Ketamin (48). Nach i.v.-Gabe von 2 mg/kg bei Stoffwechselgesunden kommt es weder zu einer Beeinträchtigung des Enzymusters der Leber und des Herzens, noch zu einer Alteration des Fettstoffwechsels (125).

Die Blutzuckerkonzentration bleibt konstant, lediglich der Fettsäurespiegel steigt geringfügig nach Ketamin an (55). Keinerlei Veränderungen zeigen sich bei den Elektrolyten, bei Harnstoff, Kreatinin und Gesamteiweiß. Ketamin führt bei Nierengesunden zu keiner Einschränkung der Nierenfunktion, bei alten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bewirkt es nur eine geringe Verminderung der Urinausscheidung und der glomerulären Filtrationsrate, der effektive Nierenplasmaström erfährt keine nennenswerte Veränderung (8). Ketamin erweist sich nicht als lebertoxisch, auch nicht bei lebergeschädigten Patienten (115). Es finden sich Änderungen der Leberenzyme am dritten bis vierten postoperativen Tag nach Ketaminarkose (bei Lebergesunden). Der Anstieg der Enzym Spiegel kann auf einen hepatotoxischen Effekt oder Änderungen im Lebermetabolismus beruhen. Es ist daher Vorsicht bei hoher Ketamindosis, vor allem bei Leberkranken geboten (40).

2. Metabolismus und Elimination

Ketamin wird oral und parenteral sehr rasch aufgenommen, durch aufeinanderfolgende Demethylierung und Oxydation in verschiedene, anaesthetisch nur wenig wirksame Metaboliten abgebaut (16, 18).

Nur geringe Mengen werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden (109). Während die Plasmakonzentration durch Diffusion ins Gewebe innerhalb einer Stunde rasch absinkt. (Ende der ersten Stunde p.i. 10-20% des Ausgangswertes), zeigen die Gewebekonzentrationen (Leber, Lunge, Niere, Gehirn) eine Halbwertszeit von ca. 2 Stunden. Dies weist darauf hin, daß es sich trotz der rasch einsetzenden Analgesie durch Ketamin nicht um eine kurzwirkende Anaesthesieform handelt (93). Diese Narkoseform ist daher für ambulante Narkosen kaum geeignet.

Weber et al. (1974) geben eine Methode zur Bestimmung von Ketamin und seiner Metaboliten mittels Gaschromatographie an. Die untere Nachweisgrenze für Ketamin im Serum liegt bei 0,025 ng/ml. Die Halbwertszeit im Serum liegt bei 0,025 ng/ml. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 2,5 Stunden (136). Dill et al (1971) bestimmten gaschromatographisch die vier Metaboliten des Ketamin. Etwa 90% der Substanz werden nach fünf Tagen mit dem Urin ausgeschieden, 70% innerhalb von 24 Stunden. Der Anteil in den Faeces beträgt 2-8% (37).

D. Atmung

Bei suffizienter Spontanatmung finden sich regelmässig charakteristische Atemrhythmusstörungen:

- a) Steigerung der Atemzugtiefe bei verlangsamter Frequenz;
- b) Serien frequenter, kleinvolumiger Atemzüge;
- c) apnoische Phasen, gefolgt von seufzerartigen Inspirationen mit endinspiratorischem Plateau.

Trotz dieser Rhythmusstörungen bleibt der Gaswechsel suffizient. Die sonst regelmässig nach Applikation von Narkotika zu findende Atemdepression (im Sinne einer Dämpfung rhombencephaler atmungsmotorischer Zentren) fehlt dem Ketamin (77, 80).

Die Aktivität des Atemzentrums ist mit einer von anderen Narkotika völlig abweichenden Form verändert. Ausgeprägte Verlängerung der inspiratorischen Phasen, Verkleinerung der inspiratorischen Amplituden und Verkürzung der expiratorischen Phasen bei unveränderter Gesamtaktivität im Vergleich zur Ausgangslage ist zu beobachten (59). Die Verlängerung der inspiratorischen Phase könnte als Folge einer Ent-hemmung inspiratorischer oder Hemmung expiratorischer Neurone gedeutet werden.

In Dosisbereichen zwischen 1,5 und 5,0 mg/kg i.v. besteht kein wesentlich dosisabhängiger Verlauf der Atmung (78). Bei einer geringeren Dosis kann ebenso einmal eine Apnoe auftreten, wie bei höheren Dosierungen. Die Atmung ist ebenfalls nicht abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit. Es kann eine vorübergehende Senkung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens auftreten, verbunden mit einer leichten flüchtigen Beeinträchtigung der Atmung mit gelegentlich auftretenden Atemdepressionen von 2 bis 4 Minuten Dauer (38, 106). Die Atemfunktion bleibt doch gewöhnlich unverändert (30). Nach zu schneller intravenöser Applikation kann die Atmung allerdings für 15 bis 30 Sekunden insuffizient werden ohne signifikante Abweichung der Blutgase von physiologischen Normwerten. Bei Überdosierungen können Perioden einer Atemdepression auftreten mit 15 bis 20 Sekunden anhaltender schneller und oberflächlicher Atmung, die eine Sauerstoffgabe notwendig macht (239). Podlesch (1968) gibt eine 2 bis 3 Minuten post injektionem auftretende Abnahme des Atemzeitvolumens an, die jedoch nur von kurzer Dauer ist (105). Ketamin verursacht allerdings auch eine arterielle Hypoxie, verbunden mit einer Atemdepression, die eine Freihaltung der Atemwege und eine Sauerstoffgabe erforderlich macht (61). Man findet eine bemerkenswerte arterielle Hypoxämie mit begleitendem Anstieg des CO_2 -Partialdruckes, was wahrscheinlich auf eine direkte Einwirkung des Ketamins auf das Atemzentrum hinweist (140). Es wird daher eine Sauerstoffbeatmung während der Narkoseeinleitung mit Ketamin empfohlen, da es in einigen Fällen zu einem starken Abfall der O_2 -Sättigung kommen kann.

Untersuchungen mit einer Kombinationsnarkose Ketamin-DHB nach Anreicherung der inspiratorischen Atemluft mit Sauerstoff zeigen keine Atemdepression (14). Es kommt jedoch in einem Teil der Fälle zu einer milden

Hypoxämie mit einer O_2 -Sättigung, die im Bereich des abfallenden Schenkels der Sauerstoffdissoziationskurve, jedoch noch im Normbereich liegt. Durch die Erhöhung des inspiratorischen O_2 -Angebotes kann eine Gefährdung des Patienten vermieden werden. Als Ursache für den Abfall von O_2 -Sättigung und pO_2 glauben Breuking et al. nicht an eine zentrale Atemlähmung wie Zsigmond et al., da weder der pCO_2 ansteigt, noch das Atemzugvolumen abfällt. Ein pO_2 -Abfall bei unveränderter Ventilation ergibt sich jedoch bei einem Mißverhältnis von Perfusion und Ventilation, also einer pulmonalen Ventilationsstörung mit Shuntbildung, die sich bei annähernd gleichbleibender Ventilation unter Spontanatmung durch das nach Ketamin erhöhte Herzzeitvolumen erklären ließe. Im Verlauf der Narkose kommt es spontan zum Wiederanstieg des pO_2 , d.h. die Ventilationsstörung schwindet. Eine Erklärungsmöglichkeit für dieses Phänomen wäre, daß es nach initialer Dysregulation im kleinen Kreislauf mit Eröffnung intrapulmonaler Shunts als Reaktion auf den plötzlichen Herzzeitvolumenanstieg sekundär zur Adaption mit wieder adäquaten Perfusions-Ventilationsverhältnissen kommt. Daraus kann gefolgert werden, daß durch einfache Anreicherung der Inspirationsluft mit Sauerstoff der pO_2 auch ohne assistierte Beatmung im Normbereich bleibt.

Der charakteristische Bronchospasmus beim Asthmastiker verschwindet prompt nach Ketaminapplikation (27). Ketamin verringert den Atemwiderstand bei Patienten mit erhöhtem Bronchialtonus, was auf eine bronchodilatatorische Eigenschaft hinweist.

Ketamin verhindert nicht nur einen Asthmaanfall beim asymptomatischen Patienten, sondern verhindert auch die Symptome des Asthmas bei der Narkoseeinleitung. Auch beim akuten Bronchospasmus wirkt Ketamin schlagartig. Der Mechanismus der Ketamin-

wirkung auf den Atemwiderstand und den Bronchospasmus ist unklar (Vagolyse, direkt relaxierender Effekt auf die Bronchialmuskulatur). Ketamin sollte nur verwendet werden, wenn die Atmung kontrolliert werden kann (45).

Untersuchungen der Ketaminwirkung beim antigen-induzierten Bronchospasmus beim Hund zeigen, daß der protektive Effekt des Ketamin sympathomimetischer Natur ist, da es nach Gabe von Betarezeptorenblockern auch trotz Ketamin zum Anstieg des Atemwegswiderstandes kommt (58). Obwohl eine Ketaminwirkung auf den vagalen Tonus oder direkt auf die glatte Muskulatur nicht ausgeschlossen werden kann, scheinen die sympathomimetischen Effekte des Ketamin hauptverantwortlich für die protektive Wirkung gegen allergen-induzierten Bronchospasmus zu sein (möglicherweise durch Hemmung der Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus Mastzellen).

E. Kardiovaskuläre Wirkungen - Wirkungsmechanismus

Bereits von den Vorläufersubstanzen des Ketamin wird eine Steigerung der Herzfrequenz und eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei relativ gleichbleibender Blutdruckamplitude beschrieben (50, 118). Ganglienblocker, wie Hexamethonium oder Nikotin hemmen nicht die blutdruckerhöhende Wirkung, wohl aber alpha-rezeptorenblockierende Substanzen (60), beidseitige Adrealektomie verhindern ebenfalls nicht den Druck- und Frequenzanstieg, was gegen die Vermutung spricht, daß der druckerhöhende Effekt auf einer vermehrten Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere beruht. Es findet sich ein signifikanter Anstieg des systolischen Druckes, der Herzfrequenz und des ZVD bei gleichzeitiger Zunahme des

Schlagvolumens (SV), was zusammen mit der Frequenzsteigerung zur massiven Erhöhung des Herzminutenvolumens (HMV) führt (74), so daß eine Alteration des sympathischen Nervensystems durch Ketamin anzunehmen ist. Nach Ketamin kommt es zu einem kontinuierlichen Blutdruckanstieg mit einem Maximum nach 3 Minuten post injectionem (106). Der Ausgangswert ist nach ca. 20 Minuten wieder erreicht. Der langsame Anstieg des Druckes ohne deutliche Amplitudenveränderung zusammen mit synchroner Frequenzsteigerung weist auf eine sympathomimetische Grundwirkung mit peripherer Vasokonstriktion hin (79). In Dosierungen von 1 -6 mg/kg i.v. hat Ketamin keine direkte Schädigung auf das Myokard im Sinne einer Kontraktionsminderung, Auftreten von Rhythmusstörungen oder sonstigen EKG-Veränderungen (80, 124). Die Wirkung von Ketamin auf Blutdruck und Herzfrequenz in verschiedenen Dosierungen ergibt folgende Befunde (134).

- Unter 4 mg/kg kommt es zum Anstieg des Blutdruckes, der Herzfrequenz, SV und HMV.
- In höheren Dosierungen über 5 mg/kg ergibt sich ein umgekehrtes Bild mit Druck- und Frequenzabfall, d.h. die positiv chronotrope und inotropen Ketaminwirkungen verhalten sich umgekehrt proportional zur Dosis.

Ketamin übt sowohl stimulierende als auch depressorische Effekte auf das kardiovaskuläre System aus. Da sich der periphere Widerstand nicht ändert, erzeugt Ketamin (in niedriger Dosierung) über die erhöhte Frequenz und das erhöhte Schlagvolumen, den Blutdruckanstieg.

Es liegen daher wahrscheinlich indirekte stimulierende Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem vor, die erst in höherer, nicht mehr physiologischer Dosierung von den direkten negativen Herzwirkungen überspielt werden.

Als Ursache für die kardiovaskulären Wirkungen können zentrale regulatorische Mechanismen angesehen werden (19, 26) mit einer Wirkung des Ketamin auf zentrale kardiovaskuläre Regulationsareale. Der kardiovaskuläre Effekt geht auf sympathomimetische Wirkungen zurück und beruht auf einer Erregungssteigerung kardiovasomotorischer Substrate im Rhombenzephalon (78).

Während einerseits von positiv chronotropen und inotropen Effekten gesprochen wird, bieten eine Vielzahl von Befunden einen Anhalt für direkt myokarddepressive Eigenschaften des Ketamin (39, 43, 60, 71, 85, 126, 132, 135).

Unter dem Einfluß von Ketamin sinkt das HMV, die Pulsfrequenz, der linksventrikuläre systolische Druck mit steigender Dosis am Herz-Lungen-Präparat ab, während das Schlagvolumen konstant bleibt, der ZVD und der linksventrikuläre und diastolische Druck als Zeichen zunehmender kardialer Insuffizienz zunehmen. Diese Befunde stehen im krassen Gegensatz zu den klinischen Erfahrungen. Die konträren Beobachtungen über die frequenz- und drucksteigernde Wirkung am intakten Gesamtorganismus und den myokarddepressiven Effekt am isolierten Herz-Lungen-Präparat sind dadurch bedingt, daß die substanzspezifischen negativ inotropen und chronotropen Wirkungen am innervierten Herzen in situ durch nervale Faktoren überspielt werden. Es muß allerdings zwischen indirekt positiv inotropen und chronotropen nerval oder humeral ausgelösten Effekten und der direkten negativ inotropen und chronotropen Myokardeigenwirkung unterschieden werden (44).

Ketamin hemmt kokainähnlich die Aufnahme von Katecholaminen durch die Neuronenmembran (95). Ketamin wirkt also durch Hemmung der neuronalen Katecholaminaufnahme. Durch diesen Mechanismus wird der wichtigste Inaktivierungsweg für das extrazelluläre,

aktive Katecholamin gesperrt, seine Wirkung verstärkt und verlängert. Der Wirkungsmechanismus des Katecholamin liegt wohl daher in der Peripherie (97).

Im Gegensatz zu dieser Auffassung der peripheren Wirkung vermuten Ivankovich et al. eine stimulierende Wirkung auf zentralnervöse Strukturen (61).

Die Injektion von Ketamin in die Arteria maxillaris von Ziegen erzeugt die typischen kardiovaskulären Effekte innerhalb von neun Sekunden, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Substanz die Peripherie über den Blutstrom noch nicht erreicht haben kann.

Die möglichen Wirkungsmechanismen des Ketamin werden im folgenden zusammengefaßt angegeben (54, 101):

- a) Beeinflussung zerebraler Herz-Kreislaufzentren im Sinne einer zentralnervösen Sympathikusstimulation.
- b) Indirekte Wirkung über Katecholaminfreisetzung aus peripheren Speichern bzw. Verhinderung der Aufnahme von Katecholaminen in die Speicher (Kokainmechanismus).
- c) Direkter katecholaminartiger Effekt auf die Alpharezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur.
- d) Direkte Einwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Nach Alpharezeptorenblockade zeigt sich eine deutliche Verminderung des arteriellen Druckanstieges, was bedeutet, daß Ketamin zu einer Stimulierung alpha-adrenerger Rezeptoren der Gefäßmuskulatur führt. Ein vorwiegend direkter Angriffspunkt an der Gefäßmuskulatur erscheint unwahrscheinlich, weil dann auch nach Alphablockade eine deutliche Druckantwort erfolgen müßte. Der blutdrucksteigernde Effekt kann deshalb über eine Stimulierung alphasadrenerger Rezeptoren erklärt werden (103). Dem Ketamin kommt auf die Peripherie ein weitgehend direkter katecholaminartiger, an den adrenergen Rezeptoren angreifender

Effekt zu, da die durch Ketamin bedingten Kreislaufveränderungen am ehesten der Wirkung von Katecholaminen gleichen, wobei neben Frequenz- und Blutdruckerhöhung des peripheren Widerstandes als Stimulation alphaadrenerger Rezeptoren an der Gefäßwand aufgefaßt werden kann. Es kommt allerdings zu keiner nachweisbaren Erhöhung des Katecholaminspiegels im Blut.

Es muß jedoch auf einen entscheidenden Unterschied bei der Beurteilung der haemodynamischen Wirkung des Ketamin hingewiesen werden (99). Beim Versuchstier ohne Basisnarkose beruhen die typischen Kreislaufreaktionen wahrscheinlich auf einem kokainähnlichen Effekt, der zu einer verstärkten sympathischen Reizantwort an den Erfolgsorganen führt. Beim narkotisierten Versuchstier ist die sympathische Aktivität gedämpft und die periphere Abgabe von Katecholaminen vermindert. Unter diesen Umständen kommt es zu einer Verstärkung des sympathischen Grundtonus durch Ketamin. Während beim primär wachen Tier ein Anstieg von arteriellem Mitteldruck und peripheren Widerstand beobachtet wird (90), kommt es beim narkotisierten Versuchstier zu einem Abfall dieser haemodynamischen Parameter nach Ketamin (55, 100, 126).

Das Ausbleiben typischer Ketaminwirkungen auf das Herz-Kreislaussystem unter Basisnarkose weist auf einen zentralen Angriffspunkt dieser Substanz hin (120).

Während einer Halothannarkose finden sich nach Ketamin keine Anzeichen eines direkten positiven inotropen Effektes, sondern eher Zeichen einer kardiodepressiven Wirkung. Daraus ergibt sich, daß Ketamin wohl eine primäre kardiodepressive Eigenwirkung besitzt, die (am wachen Versuchstier) durch die zentral bedingte, sympathomimetisch stimulierende Wirkung überdeckt wird.

Nach Halothannarkose wird die direkte kardiogene Wirkung des Ketamin demaskiert (61, 68, 72, 103, 132).

Unter Basisnarkose führt Ketamin zum schnellen und signifikanten Anstieg des peripheren Widerstandes und einem Abfall des Schlagvolumens, des systolischen und des diastolischen Blutdruckes, während sich die Herzfrequenz nicht signifikant ändert (7).

Aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse ist der blutdrucksteigernde Effekt des Ketamin Folge einer Enthemmung sympathischer Zentren (59). Der weitgehend parallele Verlauf von Sympathikusaktivierung und Blutdruckanstieg spricht dafür, daß diese Ketaminwirkung überwiegend Folge einer Aktivitätssteigerung sympathischer, den Kreislauf stimulierender Zentren ist. Neben diesen zentralnervösen Wirkungsmechanismen sind für die substanzspezifischen Kreislaufwirkungen wahrscheinlich auch periphere Angriffspunkte verantwortlich, wobei die kokainähnliche Wirkung bei den kreislaufstimulierenden Effekten die wesentliche Rolle spielt.

F. Ketamin und Schock

Peter, Klose und Lutz (1979) empfehlen Ketamin zur Narkoseeinleitung beim Schockpatienten, da es durch diese Substanz zu keiner zusätzlichen Kreislaufdepression kommt (102). Im Gegensatz zum weiteren Blutdruckabfall unter Barbituraten kommt es durch Ketamin zu einem Druckanstieg. Die frühzeitige Kreislaufstabilisierung erlaubt eine sorgfältige und adäquate Volumensubstitution. Bei ausgeprägtem Volumenmangel beobachtet man nach Ketamin jedoch einen Blutdruckabfall (67). Erst nach Volumenmangel kommt es zur Anhebung des Blutdruckes. Auch Lorhan und Lippman (1971) machten eine ähnliche Beobachtung

bei hypovolämischen Patienten oder solchen, die während des chirurgischen Eingriffes viel Blut verloren hatten (89).

Mit Ketamin zeigen sich Vorteile für die Narkoseeinleitung im Schock, bedingt durch den initialen Blutdruckanstieg, der durchschnittlich bis 15 Minuten post injectionem anhält (17). Ferner besitzt Ketamin weiterhin den Vorteil, daß es den peripheren Widerstand, der im Schock durch die verstärkte Katecholaminausschüttung ohnehin stark erhöht ist, nicht oder nur äußerst geringfügig erhöht. Die Ketamingabe im induzierten Schockzustand, vor und nach Volumenausgleich, zeigt, daß die schlechte Kreislauftsituation hierdurch nicht beeinträchtigt wurde, lediglich in der hohen Dosierung von 10 mg/kg i.v. kam es zu einer kurzfristigen, aber merklichen Kreislaufdepression (100).

Als eine besondere Indikation für Ketamin als Einleitungsanaesthetikum kann der hypovolämische Schock angesehen werden. (116). Neben der Anhebung des Blutdruckes besitzt Ketamin im Unterschied zu anderen i.v.-Narkotika fast keine Wirkung auf die Atmung im Sinne einer Depression (1, 10, 25, 29, 48, 82, 106, 134).

Im Gegensatz zu den vorerwähnten Befunden zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den Ergebnissen, gewonnen am Herz-Lungen-Präparat (43, 127, 135). Hierbei findet sich eine dosisabhängige Abnahme von arteriellem Druck, Herzfrequenz und HZV, was auf einen negativ inotropen Eigeneffekt des Ketamin zurückzuführen ist. Diese substanzspezifische myokardiale Wirkung wird am innervierten Herzen im intakten Organismus durch nervale und humorale Mechanismen überspielt (104). Die negative inotrope Wirkung des Ketamin kann bei vorgeschädigtem Herzen die Myokardfunktion weiter verschlechtern. Das

gleiche gilt für die frequenzsteigernde Wirkung, denn ein Anstieg der Herzfrequenz geht zu Lasten der Diastolendauer im Sinne einer Verkürzung, wodurch die Koronardurchblutung vermindert wird. Dadurch kann ein zusätzlicher Anstieg der Herzfrequenz die Arbeitsbedingungen des vorgeschädigten Herzens weiter verschlechtern, zumal durch den Blutverlust die Sauerstofftransportkapazität des Blutes vermindert ist.

Nach den Versuchsergebnissen von Brückner et al. (1973) soll Ketamin im Schock ähnliche Kreislaufwirkungen besitzen wie die Barbiturate, besonders in hohen Dosierungen ist eine deutliche Minderung der myokardialen Kontraktilität zu erwarten (15). Im schweren Schockzustand kann diese negativ inotrope Wirkung eine akute Dekompensation zur Folge haben..

Beim schockierten Ganztier findet sich eine signifikante Erhöhung des Aortendruckes, der Herzfrequenz und des peripheren Gefäßwiderstandes bei unverändertem HZV und eine signifikante Verminderung des Schlagvolumens (103). Diese Abnahme des Schlagvolumens läßt sich auf die durch Erhöhung des peripheren Widerstandes bedingte gesteigerte Nachbelastung des Herzens und auf die durch die Tachykardie bedingte verminderte diastolische Füllung zurückführen. Nach Peter und Dietze et al. scheint die Anwendung von Ketamin im Schock problematisch, weil eine durch die Verminderung der Sauerstoffträger bedingte relative Einschränkung der Koronarreserve möglich ist, was durch die Frequenzzunahme verstärkt werden kann. Fischer (1973) stellt besonders drei Wirkungsmechanismen des Ketamin als relative Kontraindikation heraus (44). Dazu gehören einmal die Erhöhung des peripheren Widerstandes, die Beeinträchtigung der Leistungsreserve des Herzens

durch den erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch (54). und die Verstärkung der schockbedingten Tachykardie mit einer möglichen kritischen Abnahme der diastolischen Füllungs- und koronaren Perfusionszeit. Die im Schock vorliegende haemodynamische Dysregulation wird nach der Auffassung Fischers durch Ketamin allenfalls bezüglich einer Anhebung des arteriellen Blutdruckes gelöst, die metabolischen Störungen als Folge der reduzierten Mikrozirkulation und die kardialen Leistungsreserven werden nicht verbessert, sondern eher verschlechtert.

G.. Wirkungen auf Blutgase und Säure-Basenhaushalt

Die Blutgasanalysen zeigen nur unwesentliche Abweichungen von den Normwerten, auch nicht in hohen Dosierungen (79, 80, 89, 124).

Nach Schlag ist die Beeinflussung des Säure-Basenhaushaltes auf dem metabolischen Sektor gering. Fischer dagegen glaubt, daß es durch Ketamin zu einer zusätzlichen Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes kommt, womit eine weitere Verschlechterung der peripheren Gewebsperfusion mit zunehmender Entwicklung einer metabolischen Azidose auftreten kann (44, 116).

nach Ketaminapplikation wurde die Ausbreitung einer respiratorischen Azidose beschrieben, wobei die Sauerstoffsättigung jedoch im Normbereich bleibt (122).

Rolly (1968) findet ebenfalls eine respiratorische Azidose, jedoch verbunden mit einer Erniedrigung des pO_2 und dem Auftreten einer Hypoxämie mit einer Erniedrigung der Sauerstoffsättigung auf Werte von 70% (108). Böhmert und Henschel (1968) sehen eine geringfügige Änderung der Blutgase bei gleichblei-

bendem Standardbikarbonat und einem leicht zur sauren Seite hin verschobenen pH-Wert. 20 Minuten post injectionem sind die Ausgangswerte wieder erreicht (10).

H. Psychische Nebenwirkungen

Bereits von den Vorläufersubstanzen des Ketamin waren erhebliche unerwünschte, psychische Nebeneffekte in der Aufwachphase bekannt. Zu diesen psychotischen Erscheinungen kommt es vorwiegend bei Patienten jüngeren und mittleren Alters, nicht jedoch bei älteren Menschen (63).

Psychisch auffällige Reaktionen nach Ketamin treten nur in der Phase zwischen erster Ansprechbarkeit und völliger zeitlicher und räumlicher Orientierung auf. Nach Langrehr et al. ist die scheinbare Irrealität mancher Träume im wesentlichen auf das Unvermögen der meisten Patienten zurückzuführen, das erinnerungsfähige Erlebnis während der Ketaminnarkose mit Worten zu beschreiben. Kinder, alte Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand haben meist keine Erinnerung an dieses Stadium. Die ersten geäußerten Laute, Worte und Sätze sind zunächst den Lautäußerungen in der Aufwachphase anderer Narkoseformen ähnlich. Daneben kommt es aber zu ungewöhnlichen Bemerkungen und Aussagen und oftmals zu halluzinatorischen Erscheinungsbildern. Solche Störungen sollen aber auf abartigen Sinnesempfindungen beruhen, die mit der Wirksamkeit von Ketamin abklingen. Bei diesen Sinnestäuschungen (zum Teil hervorgerufen durch Konvergenzschwäche mit Doppelbildern und die lang anhaltende Analgesie, die den Körper als dick, taub, nicht richtig vorhanden erscheinen läßt) handelt

es sich um Halluzinationen im Sinne der psychiatrischen Definition. Daher lassen sie sich durch Einschränkung des sensorischen Reizeinstromes in der Aufwachphase vermeiden (Abdecken der Augen, Lagerung in ruhigem Raum, kein Lärm). Ferner sind viele der psychischen Nebenwirkungen wohl auf die Fehleinschätzung zurückzuführen, daß es sich bei Ketamin um ein kurzwirkendes Anaesthetikum handelt, so daß der sich erst langsam erholende Patient zu frühzeitig mit einem erhöhten Reizangebot konfrontiert fühlt. Diese Empfindungen führen zu den typischen oralen Grimassieren mit dem Betasten des ganzen Körpers, wodurch die analgetische Mißempfindung kontrolliert wird. Es handelt sich daher um abartige, fremde Empfindungen einströmender Sinnesreize (126).

Von jeglicher Stimulation in der Aufwachphase mit traumhaften Erlebnissen wird abgeraten, da die Patienten sich meist in besonders labiler psychischer Verfassung während der Aufwachphase befinden (112).

Die psychischen Nebeneffekte können in vier Gruppen eingeteilt werden:

- a) Perversionssymptome;
- b) Depersonalisationserlebnisse;
- c) Unruhe als Ausdruck von Angst (gekoppelt mit Träumen, Logorrhoe, Übelkeit, Erbrechen, lautes Schreien, weinerliche Stimmungslage);
- d) retrograde Amnesie, Artikulationsstörungen, Stupor (6).

Die psychopathologischen Phänomene sind von verschiedenster Natur, es werden völlig konträre Symptome wie Angst, Euphorie (angenehme Träume), Hemmung, Enthemmung (Stupor, Logorrhoe, lautes Schreien), phantastische und triviale delirante Zustände beschrieben. Ferner kommt es zu Störungen

im Bereich des VIII.Hirnnerven (Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Nystagmus).

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Vermeidung der psychischen Nebeneffekte durch eine Kombination von Ketamin mit Psychopharmaka. Die psychomimetischen Nebeneffekte können durch Applikation von Dehydrobenzperidol ausgeschaltet werden (32, 112).

In einer anderen Untersuchung zeigen sich Tranquilizer, Hypnotika und Dehydrobenzperidol (DHB) in der Vermeidung von Aufwachapplikationen am wenigsten wirksam, Opiate dagegen am wirkungsvollsten (11).

Die i.v.-Gabe von Diazepam am Operationsende ist wirksam, die psychischen Nebenwirkungen stark zu reduzieren (22). DHB allein oder in Kombination mit Fentanyl verringert signifikant die Häufigkeit der motorischen Unruhe und der psychomimetischen Nebeneffekte, wogegen Diazepam und Thiopental keine Beeinflussung zeigen (46,66). Die Aufwachphase oder die postanästhetische Betreuungsdauer wird durch diese Pharmaka nicht verlängert.

Nach Propanididapplikation unmittelbar nach Beendigung der Ketaminnarkose, aber vor dem völligen Erwachen werden keine psychischen Störungen in der Aufwachphase beobachtet (33). DHB scheint die beste Lösung zur Bekämpfung der psychomotorischen Unruhe zu sein (114). Die Kombination Ketamin/DHB wird als ein wenig aufwendiges, risikoarmes Verfahren, besonders für die Kinderanästhesie empfohlen (107).

Mit Flunitrazepam ist es möglich die psychomimetischen Nebeneffekte zu verringern, ebenso ist die Amnesie für Träume wesentlich höher als bei Ketamin alleine (5, 47). Die spezifischen analgetischen Eigenschaften des Ketamin scheinen durch Flunitrazepam nicht beeinflusst zu werden.

Aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte müßten die Benzodiazepine eine ideale Ergänzung zum Ketamin

sein, um die unerwünschten Aufwachreaktionen zu reduzieren (70).

Flunitrazepam und Lorazepam, 10 Minuten vor der Narkoseeinleitung mit Ketamin i.v. appliziert, werden ebenfalls als Schutz gegen die psychomimetischen Nebeneffekte angegeben (87).

Die Wahl des Zeitpunktes zur Applikation eines Medikamentes zur Vermeidung der psychischen Nebenwirkungen ist von großer Bedeutung. Als bester Zeitpunkt wird die Einleitungsphase empfohlen (92).

I. Indikationen und Kontraindikationen

Die Kombiantion Ketamin/Lachgas ist vorteilhaft für die geburtshilfliche Anaesthesie (keine depressorische Wirkung auf das Neugeborene, schnelle Erholung der Mutter, Erhaltung protektiver Reflexe, schnelle postpartale Uteruskontraktion mit vermindertem Blutverlust, keine Übelkeit und/oder Erbrechen in der postpartalen Phase). Ketamin scheint die Plazenta rasch zu passieren, ohne ungünstige Beeinflussung des Neugeborenen oder Einfluß auf das Neugeborene oder negativen Einfluß auf die Wehentätigkeit und die Nachgeburtsperiode (2, 20, 36, 62, 86, 94, 96).

Ketamin ist sehr geeignet als Anaesthetikum in der Behandlung verbrannter Kinder, zumal es auch i.m.-applizierbar ist, keinen kumulativen Effekt (auch bei rascher mehrmaliger Anwendung), eine große

therapeutische Breite und keine Organ- und Gewebs-toxizität besitzt (31, 138). Bei Brandverletzten bietet Ketaminnarkose besondere Vorteile durch die Stabilisierung des Kreislaufes und Erhaltung einer ausreichenden Spontanatmung.

Tabellarische Übersicht über Indikationen (3, 21, 34, 41, 49, 51, 52, 53, 57, 65, 81, 91, 117, 119):

1. Einleitung zur länger dauernden Kombinationsnarkose
2. Mononarkose bei kürzeren diagnostischen und therapeutischen Eingriffen bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, chirurgische Behandlung schwerer Verbrennungen).
3. Mononarkose bei kürzeren chirurgischen Eingriffen bis etwa 30 Minuten Dauer (Wundversorgungen, Sekundärnächte, Frakturpositionen, Säuglingsnarkose, Verbandwechsel bei Verbrennungen, kleinere Osteosynthesen, Metallentfernungen).
4. Mononarkose oder Einleitungsanaesthetikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
5. Otologische Eingriffe, kleiner Eingriffe an Kopf und Nacken, Operationen im Mund- und Halsbereich, Zahnextraktionen, Tonsillektomie.
6. Narkoseeinleitung bei Asthma bronchiale und Schockpatienten.
7. Transport und Lagerung von Mehrfachverletzten.
8. Einsatz bei Katastrophensituationen, auf Kriegsschauplätzen und in unterentwickelten Regionen.

Ketamin ist mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer myokardialer Erkrankung oder kardialer Dekompensation anzuwenden (133). Wegen des erhöhten O_2 -Verbrauches und gesteigertem Herzmuskelstoffwechsel durch Ketamin ist Vorsicht bei jeglicher Form von

myogenem Herzversagen geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Leistungsbreite kann die durch Ketamin veränderte Haemodynamik zu einem Mißverhältnis zwischen O_2 -Angebot und -Verbrauch führen und den kardialen Metabolismus stören. Fällt bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit der diastolische Aortendruck (=Perfusionsdruck) als Folge einer Myokarddepression, so ist mit einer Mangeldurchblutung des Herzens zu rechnen.

Tabellarische Übersicht über die Kontraindikationen (29, 35, 99, 129, 130):

1. Hypertonie mit Werten oberhalb 160/100 mm Hg,
2. Myokardiale Insuffizienz,
3. Patienten bei denen eine Blutdrucksteigerung eine schwere Gefährdung bedeutet, z.B. bei zerebralem Insult in der Anamnese.
4. Operationen am Pharynx, Larynx und Bronchialbaum ohne endotracheale Intubation und Muskelrelaxation.

Eigene Untersuchungen

A. Methodik

Die Untersuchungen wurden an 14 weiblichen Albinokaninchen der Rasse "New Zealand White" durchgeführt. Das Körpergewicht betrug 4,0 - 4,2 kg bei einem durchschnittlichen Gewicht von 4,1 kg.

7 Tiere erhielten Ketamin zu festgelegten Zeitpunkten injiziert, die übrigen 7 dienten als Kontrollgruppe.

Durchschnittlich 2 Stunden vor dem eigentlichen Versuchsbeginn erhielten die Tiere jeweils 5 mg/kg Diazepam intramuskulär appliziert. Bei dieser Dosierung wurde der Empfehlung von Bivin und Timmons gefolgt, die eine Dosis von 5-10 mg/kg Diazepam zur intramuskulären Applikation bei Kaninchen angeben. Diese sedierende Maßnahme war notwendig, um die Tiere für die eigentliche Versuchsdurchführung vorzubereiten. Die Versuchstiere ließen sich unter diesen Bedingungen ruhig und ohne Widerstand auf den Rücken lagern. Zur sicheren Lagerung wurden die Vorder- und Hinterpfoten in Abduktionsstellung am Versuchstisch mittels Mullkompressen fixiert. Zur EKG-Ableitung wurden nach sorgfältiger Rasur entsprechender Stellen an Pfoten, und Desinfektion derselben mit Betaisodona, Metallnadeln der Größe 12 (Fa.Luer) subcutan eingeführt und mit Leucoplast fixiert. Um diesen Vorgang möglichst schmerzfrei zu gestalten und etwaige Verletzungen durch Abwehrreaktionen des Versuchstieres zu vermeiden, wurde zunächst an die vorgesehene Einstichstelle der EKG-Elektrode etwa 0,2 ml einer 1%igen Xylocainlösung intracutan appliziert. Als EKG-Ableitungen wurden die Standardextremitätenableitungen nach Einthoven gewählt. Bei Anlegen eines venösen Zuganges wurde entsprechend vorgegangen. Als Punktionsort wurde eine Vene am lateralen Rand des linken Ohres gewählt. Auch hier wurde zunächst eine Lokalanästhesie mit 0,1 ml einer 1%igen Xylocainlösung vorgenommen. Als Venenpunktionsbesteck diente jeweils ein Butterfly^R-Short-25 (0,55 mm), Fa.Luer.

Bis zur Auslösung des hypovolämischen Schocks erhielten die Versuchstiere eine Vollelektrolytlösung als Infusion (Jonosteril^R). Es wurde eine Tropfgeschwindigkeit von etwa 5 Tropfen/Minute (entspricht

ungefähr einer Flüssigkeitszufuhr von 0,25 ml/min) eingestellt, eine Menge die ausreicht um den venösen Zugang offen zu halten.

Da bis zur Schockinduktion durch Entblutung durchschnittlich 25 bis 30 Minuten vergingen, wurde so eine Flüssigkeitsmenge von 6,25 bis 7,5 ml infundiert. Um einen Schockzustand im Sinne eines hypovolämisch-haemorrhagischen Schocks auszulösen, wurde den Versuchstieren ein bestimmtes Blutvolumen über einen in die Arteria femoralis eingeführten Katheter entzogen. Diese Methode gestattete es, daß der arterielle Druck direkt gemessen und die Möglichkeit für die Abnahme von arteriellem Blut zur Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes geschaffen wurde.

Um eine sichere Punktion der Arteria femoralis zu gewährleisten, wurde das Gefäß freigelegt. Dieser Eingriff wurde in Lokalanaesthesie durchgeführt. Zur Lokalanaesthesie wurde eine 1%ige Xylocainlösung verwendet. Die freigelegte Arterie wurde punktiert und ein Katheter eingeführt (Alpha-System für die Paediatric zur Katheterisierung der Vena anonyma für Kleinkinder, Katheterlänge mit Ansatz 11,5 cm mit Luer-Lok-Ansatz, Fa.Sterimed). Zur Druckmessung wurde der Katheter, über den die Blutentnahme sowohl für die Messungen der Blutgase und des Säure-Basen-Status als auch für die Schockinduktion möglich waren, mittels eines Dreivegehahnes mit einem Statham-Druckmesser verbunden an einen Oszillographen mit 4-Kanal-Schreiber (Fa.Hellige, Freiburg) angeschlossen. Der Druckwandler und der Katheter waren über eine Perfusor-Infusionsleitung (1,5x2,7 mm Durchmesser, Fa.Braun, Melsungen) verbunden. In dieser Leitung befand sich physiologische Kochsalzlösung, mit der nach jeder Blutentnahme der

Dreiweghahn und diese Infusionsleitung gespült wurden. Die Länge des Katheters von 11,5 cm gewährleistete eine möglichst genaue Registrierung des arteriellen Druckes, da die Katheterspitze bis in die Aorta descendens vorgeschoben werden konnte. Sofort nach Einlegen des Katheters erhielten die Versuchstiere 500 I.E. Heparin als Bolusinjektion intravenös appliziert.

Bei dieser Heparin-Dosierung wurde von der Tatsache ausgegangen, daß 200 I.E. Heparin 100 ml Blut in vitro ungerinnbar machen. Bei einem durchschnittlichen Blutvolumen der Versuchstiere von etwa 56 ml Blut/kg Körpergewicht, was bei einem Durchschnittsgewicht von 4,1 kg ungefähr einem zirkulierenden Blutvolumen von 230 ml entspricht, sind zu einer Vollantikoagulation 460 I.E. Heparin ausreichend. Von Versuchsbeginn an wurde zu genau festgesetzten Zeitpunkten der systolische und diastolische Blutdruck registriert, nicht jedoch der arterielle Mitteldruck, der später als arithmetisches Mittel aus der Summe von systolischem und diastolischem Druck errechnet wurde. Gleichzeitig mit dem arteriellen Druck wurde die Herzfrequenz registriert.

Bei der arteriellen Blutgasanalyse: wurden folgende Parameter bestimmt:

pO_2 , pCO_2 , pH-Werte, Standardbikarbonat und Basenüberschuß (=Basendefizit = BE) wurden anhand von Nomogrammen, allerdings auf der Grundlage der Physiologie des menschlichen Säure-Basen-Haushaltes bestimmt.

Inwieweit die Grundlagen der Säure-Basen-Nomogramme des Menschen auf das Kaninchen übertragbar sind, ist noch nicht überprüft worden, so daß die Werte für Standardbikarbonat und Basenüberschuß nur beschränkte Aussagekraft besitzen (123).

Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse seien nachfolgend die Normalwerte der Kreislaufparameter und des Säure-Basen-Haushaltes für das Kaninchen aufgeführt:

- arterieller Blutdruck:
systolisch 110 (90 - 130) mm Hg
diastolisch 80 (60 - 91) mm Hg
- Herzfrequenz: 306 - 333/min, wobei starke Schwankungen zu beobachten sind
- Blutvolumen: 55,6 - 57,3 ml/kg
- pH: 7,28 - 7,36
- pCO_2 : 20 - 46 mm Hg
- Basenüberschuß: - 8 mmol/l
- Standardbikarbonat: 17 mmol/l

Die Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes wurden im Blutgaslabor des Institutes für Anaesthesiologie der Universitätskliniken Mainz durchgeführt. Innerhalb eines Versuches erfolgten 10 Messungen dieser Parameter zu genau festgelegten Zeitpunkten. Die exakten Zeitabstände zwischen den einzelnen Blutentnahmen für diese Bestimmungen wurden möglichst genau eingehalten. Unmittelbar nach Einführen des Katheters erfolgte die 1. Messung. Der Zeitpunkt dieser Messung wurde als Zeitpunkt Null festgesetzt. Die im folgenden genannten Zeitpunkte in Minuten beziehen sich auf diesen Zeitpunkt Null, der als eigentlicher Versuchsbeginn angesehen wird. Die weiteren 9 Bestimmungen erfolgten nach 6 Minuten (Beendigung der Blutentnahme), 21 und 24 Minuten (direkt vor und nach der ersten Ketamingabe), 29 und 34 Minuten (Zeit zwischen 1. Ketamingabe und Blutretransfusion), 85 und 90 Minuten (unmittelbar vor und nach der 2. Ketamingabe) und nach 95 und 105 Minuten (Zeit nach der 2. Ketamingabe).

Die Messungen des arteriellen Druckes erfolgten zu analogen Zeitpunkten der einzelnen Bestimmungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes. Zusätzlich wurde der arterielle Druck nach 3 Minuten (etwa die Hälfte der Blutvolumenentnahme), 15 Minuten (Zeit zwischen Beendigung der Blutentnahme und 1. Ketamingabe), 26 und 32 Minuten (Zeit zwischen 1. Ketamingabe und Blutrückgabe), 50, 60, 70 und 80 Minuten (Zeit zwischen Blutrückgabe und 2. Ketamininjektion) und nach 100 Minuten (Zeit nach der 2. Ketamingabe) registriert.

Während der beiden Ketamininjektionen erfolgte eine kontinuierliche Druckmessung. Zur Erzeugung des haemorrhagischen Schockzustandes wurden den Versuchstieren ca. 40% ihres Blutvolumens entzogen. Die Entblutung erfolgte über den in der Arteria femoralis liegenden Katheter mittels Original-Perfusor-Spritzen zu 50 ml (Fa. Braun, Melsungen, Perfusor-Spritze mit Aufsaugkanüle Luer-Lok), deren Konus zusätzlich mit Thrombophob ad inj. gefüllt war. Nach der Blutentnahme wurden die Spritzen mit einer ca. 1 cm dicken Lage Zellstoff und Aluminiumfolie umwickelt, um eine stärkere Abkühlung zu vermeiden, da dieses Blutvolumen wieder refundiert wurde.

Ausgehend von einem durchschnittlichen Blutvolumen von 56 ml/kg und einer Entnahme von 40% des vorhandenen Blutvolumens wurden bei einer Gewichtsverteilung von 4,0 bis 4,2 kg, 90-94 ml Blut entnommen. Die Dauer der Blutentnahme betrug im Durchschnitt 6 Minuten, was einer Entnahmegeschwindigkeit von 15,00 bis 15,67 ml/min entspricht. Bei diesem Verfahren wurden den Versuchstieren also in einer genau festgelegten, festgesetzten Zeit ein genau definiertes Blutvolumen entnommen.

Direkt nach der Blutentnahme erfolgte die 2. Bestimmung

des Säure-Basen-Status und der Blutgase. Daran schloß sich eine fünfzehnminütige Phase an, in der die Versuchstiere keiner weiteren Behandlung unterlagen.

Danach erfolgte die erste Ketamingabe. Hierzu wurden 25 mg dieser Substanz in einem Zeitraum von 3 Minuten intravenös appliziert.

Diese Menge entspricht, bezogen auf das Körpergewicht 6,25 mg/kg bei einem Gewicht von 4,0 kg; 6,1 mg/kg bei einem Gewicht von 4,1 kg und 5,95 mg/kg bei einem solchen von 4,2 kg.

Während der gesamten Injektionsdauer wurde kontinuierlich der arterielle Druck registriert und nach jeweils 5 mg injiziertem Ketamin besonders markiert. Unmittelbar nach der Injektion erfolgte die 4. Messung des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutgase, die 5. und 6. Bestimmung dieser Parameter erfolgte in 5-minütigen Abständen, ebenso des arteriellen Druckes. Daran anschließend wurde das gesamt entnommene Blutvolumen über den venösen Zugang wieder reinfundiert. Daran schloß sich eine 45 Minuten dauernde Phase an, in der lediglich in 10-minütigen Abständen der arterielle Druck registriert wurde.

nach Abschluß dieses Zeitraumes wurde die 7. Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Status durchgeführt. Unmittelbar danach erfolgte die 2. Ketamingabe, bei der in einem Zeitraum von 5 Minuten insgesamt 45 mg Ketamin intravenös appliziert wurden, was einem Gewicht der Versuchstiere von 4,0 kg 11,25 mg/kg bzw. 4,1 kg 11,0 mg/kg und von 4,2 kg 11,7 mg/kg entspricht.

Es wurde bei der 2. Ketamininjektion eine höhere Dosierung gewählt, um die Veränderungen des arteriellen Blutdruckes auch in sehr hohen Dosierungen zu untersuchen. Direkt nach der 2. Ketamingabe wurden der Säure-Basen-Haushalt und die Blutgase zum 8. Male

bestimmt, während die beiden letzten Messungen in einem zeitlichen Abstand von 5 bzw. 15 Minuten erfolgten.

Zeitgleich zu diesen Zeitpunkten und zusätzlich nach 100 Minuten wurde der arterielle Druck registriert. Damit war der eigentliche Versuch abgeschlossen. Die gesamte Versuchsdauer betrug von der ersten Messung des Säure-Basen-Status und der Blutgase bis zur letzten Messung gerechnet, 105 Minuten.

Die Versuchstiere erhielten während dieses Zeitraumes über den venösen Zugang eine durchschnittliche Flüssigkeitsmenge von 25 - 30 ml Jonosteril (inclusive 6,25 bis 7,5 ml vor dem eigentlichen Versuchsbeginn).

Am Versuchsende erhielten die Tiere jeweils 10 ml Nembutal i.v. injiziert.

VERSUCHSAUFBAU

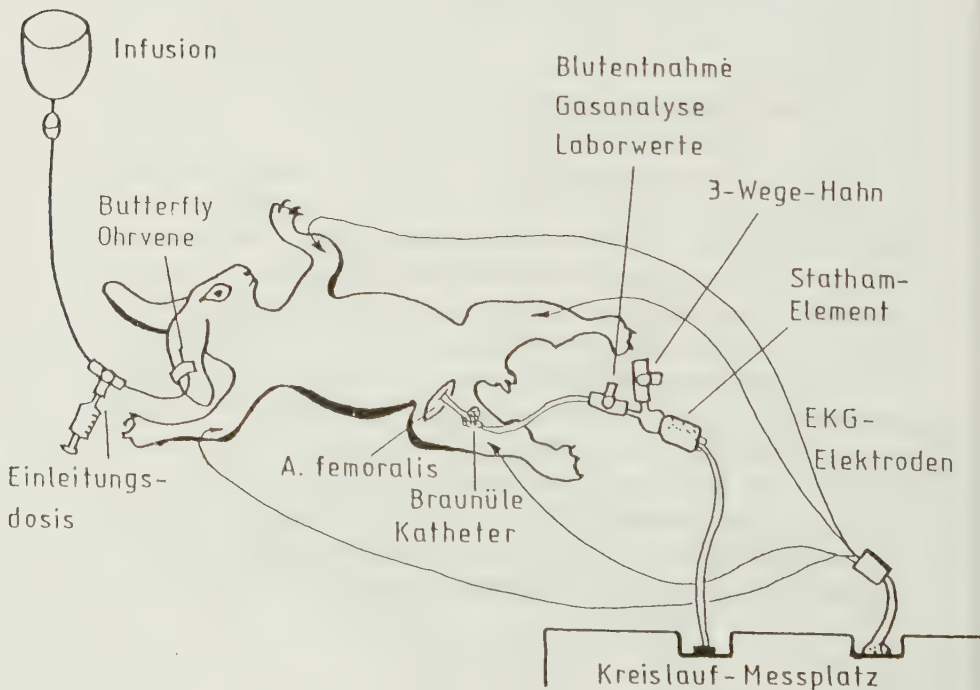


Abb. 1

Tabelle 1: Versuchsplan

1. Allgemeine Vorbereitungen:

(Sedierung, Lagerung, Anlegen der EKG-Elektroden und des venösen Zuganges, Präparation der Arteria femoralis und Einführen des Katheters).

2. Versuchsablauf:

nach Einführung des Katheters erfolgte die erste Messung der Blutgase (BG), des Säure-Basen-Status (SBS) und des arteriellen Druckes; Beginn der Blutentnahme (= Zeitpunkt Null). Danach folgten zu festgesetzten Zeitpunkten (in Minuten) folgende Messungen:

nach 3 Minuten: Druckmessung

6 Minuten: 2.Bestimmung von BG und SBS, Druckmessung

15 Minuten: Druckmessung

21 Minuten: 3.Messung von BG und SBS, Druckmessung

21 bis 24 Minuten: 1.Ketamingabe (25 mg), kontinuierliche Druckmessung

24 Minuten: 4.Messung von BG und SBS, Druckmessung

26 Minuten: Druckmessung

29 Minuten: 5.Messung von BG und SBS, Druckmessung

32 Minuten: Druckmessung

34 Minuten: 6.Messung von BG und SBS, Druckmessung

34 - ca.40 Minuten: Blutrückgabe, Druckmessung

50 bis 80 Minuten: Druckmessung in 10-minütigem Abstand

85 Minuten: 7.Messung von BG und SBS, Druckmessung

85 bis 90 Minuten: 2.Ketamingabe (45 mg), kontinuierliche Druckmessung

90 Minuten: 8.Messung von BG und SBS, Druckmessung

95 Minuten: 9.Messung von BG und SBS, Druckmessung

100 Minuten: Druckmessung

105 Minuten: 10.Messung von BG und SBS, Druckmessung

B Ergebnisse

Zur genauen Interpretation und Auswertung der einzelnen Meßwerte wurde der gesamte Versuchsablauf in sechs Einzelphasen unterteilt.

Die erste Phase umfaßt den Zeitraum der Entblutung und die daran anschließende Zeit bis zur 1.Ketamin-gabe. Während dieses Abschnittes wurde der hypovolämische Schock induziert.

Die zweite Versuchsphase umfaßt die erste Ketamininjektion. Als dritten Versuchsabschnitt wird die Zeit zwischen Ende der ersten Ketamingabe und der vollständigen Blutrückgabe bezeichnet.

Die vierte Phase gibt den Zeitraum zwischen Beendigung der Blutrückgabe und der 2.Ketamininjektion wieder. Während dieser ca. 45 Minuten wurde lediglich der arterielle Druck zu vier verschiedenen Zeitpunkten bestimmt, wobei in der Auswertung und graphischen Darstellung der Deutlichkeit wegen noch die Messung direkt nach der Blutrückgabe und unmittelbar vor der 2.Ketamininjektion mitberücksichtigt wurden.

Die fünfte Versuchsphase umfaßt den Zeitraum der 2.Ketamingabe. Während des sechsten und abschließenden Versuchsabschnittes wurden die beiden letzten Messungen des Säure-Basen-Status und der Blutgase, sowie die drei letzten Registrierungen des arteriellen Druckes durchgeführt.

Zur Auswertung der Versuchsergebnisse wurden einmal die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die dazugehörigen Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$ errechnet und miteinander verglichen. Die zwischen den Meßwerten aufgetretenen Unterschiede werden in Prozent ausgedrückt. Zur besseren Verdeutlichung wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die verschiedenen untersuchten Parameter CpH , H^+ , BE , Standardbikarbonat, pO_2 , pCO_2 , Herzfrequenz, systolischer/diastolischer

Druck, Mitteldruck, Blutdruckamplitude) gegen die Zeit im Koordinatensystem aufgetragen (s. Abb. 2 bis 9). In die Abbildungen wurden zu festgesetzten Zeitpunkten die entsprechenden Werte der Ketamin- und Kontrollgruppe aufgetragen.

Besonders untersucht wurden die Änderungen der Meßwerte unter den beiden Ketamininjektionen. Hierzu wurden die entsprechenden Meßdaten der Einzelparameter nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben sowohl in der Ketamingruppe als auch in der Kontrollgruppe untersucht. Daneben wurden die Meßdaten der beiden Untersuchungsgruppen für die entsprechenden Versuchsphasen verglichen. Als statistischer Test dient hierbei der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben (U-Test nach Wilcoxon, Mann-Whitney). Für beide Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ festgesetzt.

a) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mittels eines EKG-Lineals aus dem jeweils über den 4-Kanal-Schreiber des Oszillographen mit registrierten Elektrogramm bestimmt. Für jeden Versuch liegen insgesamt 18 Meßwerte dieses Parameters vor. In Abb. 2 werden die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) der jeweiligen Meßdaten zu den analogen Zeitpunkten der Messungen des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutgase eingetragen.

Besonders auffallend ist die Abnahme der Herzfrequenz während der Blutentnahme. Durchschnittlich kommt es in dieser Versuchsphase zu einer Frequenzabnahme von 268 auf 223 Schläge/min, was einer Verminderung um 16,8% entspricht (s. Abb. 2).

Während der ersten Ketamingabe bleibt die Herzfrequenz nahezu konstant und sinkt unter Berücksichti-

gung der arithmetischen Mittelwerte um lediglich 4,5% von 223 auf 213 Schläge/min.

Die Frequenzveränderungen in diesem Versuchsabschnitt sind nicht von Bedeutung und die Ketaminapplikation in der Akutphase des unbehandelten hypovolämischen Schocks hat keinen nennenswerten Einfluß auf diesen Parameter.

Im Zeitraum bis zur 2.Ketamingabe steigt die Herzfrequenz auf etwa die Werte zu Versuchsbeginn.

Unter der 2.Ketamininjektion kommt es, ausgehend von den arithmetischen Mittelwerten, zu einem geringfügigen Anstieg der Herzfrequenz um lediglich 3,7%.

Die Werte von 271 Schlägen/min nach Injektionsende zeigen ein nahezu konstantes Verhalten (s.Abb.2).

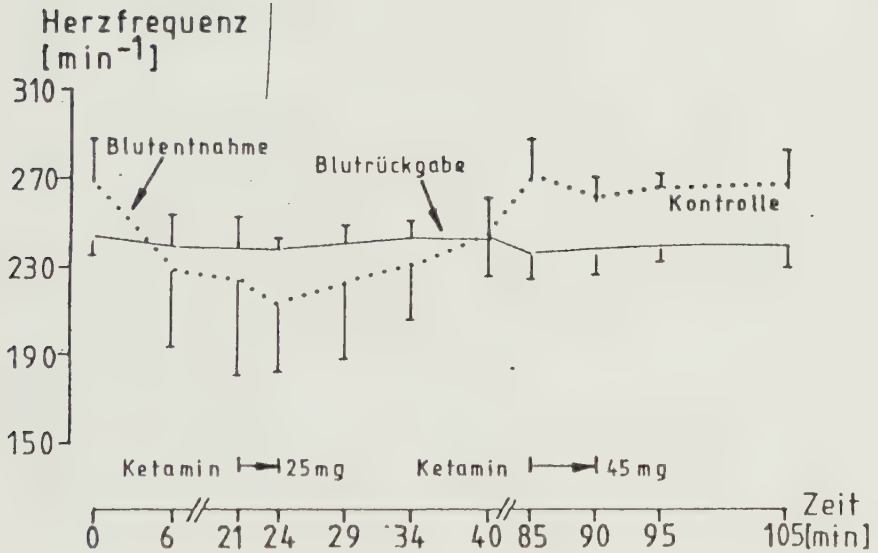
Auch in der hohen Dosierung von 45 mg Ketamin (entspricht 11 mg/kg bei einem Durchschnittsgewicht von 4,1 kg der Versuchstiere) zeigt sich nur ein unbedeutender Einfluß auf die Herzfrequenz (s.Abb.2).

Auch in den Kontrollversuchen unterliegt die Herzfrequenz nur mäßigen, unbedeutenden Veränderungen (s.Abb.2).

nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bestehen weder die Meßwerte im Zeitraum der 1. und 2.Ketamingabe in der Ketamin- und Kontrollgruppe statistische Unterschiede, noch zwischen beiden Versuchsgruppen nach dem U-Test.

Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) der Herzfrequenz mit den entsprechenden Standardabweichungen ($S_{\bar{x}}$).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Ketamingruppe im Vergleich bei der Versuchsgruppen.



b) Arterieller Blutdruck

Für jeden Versuch liegen insgesamt 28 Einzelmeßwerte zu analogen Zeitpunkten vor. Neben den Veränderungen des systolischen und diastolischen Druckes werden noch diejenigen des arteriellen Mitteldruckes und der Blutdruckamplitude untersucht. Die Blutdruckamplitude wird aus der Differenz des jeweiligen systolischen (P_s) und diastolischen Druckes (P_d) bestimmt.

Der Mitteldruck als die treibende Kraft für die Blutströmung, wird ausreichend genau aus dem arithmetischen Mittel der Summe P_s und P_d ermittelt. Zur Auswertung der Meßergebnisse des arteriellen Blutdruckes werden einmal die Veränderungen des systolischen und diastolischen Druckes sowie des Mitteldruckes und der Blutdruckamplitude zu den analogen Zeitpunkten der Bestimmungen von Blutgasen und Säure-Basen-Haushalt betrachtet (s. Abb. 3, 5 und 7) mit jeweils 12 Meßdaten, ferner während der beiden Ketaminapplikationen mit 6 Meßdaten für die 1. bzw. zehn Meßdaten für die 2. Ketamininjektion (s. Abb. 4, 6 und 8).

1. Systolischer/diastolischer Druck

Unter der Blutentnahme kommt es zu einem erwarteten starken Blutdruckabfall von durchschnittlich 119 mm Hg auf 62 mm Hg systolisch (Abnahme um 47,9%) und von 88 mm Hg auf 42 mm Hg diastolisch (Abnahme um 52,3%). In den 15 Minuten zwischen Ende der Blutentnahme und unmittelbar vor der 1. Ketamingabe verändern sich die Druckwerte, bezogen auf die arithmetischen Mittelwerte, von 62 mm Hg auf 70 mm Hg systolisch bzw. 42 mm Hg auf 48 mm Hg diastolisch, d.h. es kommt zu Zunahmen um 12,9% bzw. 14,3% (s. Abb. 3). Diese leichten Druckerhöhungen

sind wohl die Folge von Kompensationsmechanismen des Organismus auf das plötzlich entstandene Volumendefizit. Unter der 1.Ketamingabe kommt es zu einem erneuten Druckabfall von durchschnittlich 70 mm Hg auf 52 mm Hg (Abnahme um 25,7%) bzw. 48 mm Hg auf 35 mm Hg (Abnahme um 28,9%). Nach der Blutrückgabe steigt der Blutdruck auf nahezu die Ausgangswerte zu Versuchsbeginn (s.Abb.3). Unmittelbar vor der 2.Ketamingabe beträgt der arterielle Blutdruck durchschnittlich 107/76 mm Hg, in allen Einzelversuchen beträgt der Druck systolisch mehr als 100 mm Hg bzw. diastolisch mehr als 65 mm Hg.

Die 2.Ketaminapplikation ergibt allerdings, ähnlich wie die 1.Ketamingabe, ein deutliches Absinken von durchschnittlich 107 mm Hg auf 77 mm Hg (Abnahme um 28%) und von 76 mm Hg auf 53 mm Hg diastolisch (Abnahme um 30,3%), trotz des Ausgleiches des vorher bestehenden Volumendefizites (s.Abb.3).

Eine genauere Betrachtung der Veränderungen des arteriellen Druckes während beider Ketamininjektionen zeigt Abb.4. Hier ist deutlich zu erkennen, daß während beider Ketamingaben die Blutdruckwerte bis zu einer Dosis von 15 mg (entspricht bei einem Durchschnittsgewicht der Versuchstiere von 4,1 kg einer Dosierung von 3,65 mg/kg) sich nur unwesentlich ändern.

Während der ersten Ketaminapplikation erfolgt ein stärkerer Abfall des systolischen Druckes von durchschnittlich 70 mm Hg (Wert nach 15 mg Ketamin entspricht 3,66 mg/kg) auf 52 mm Hg (Wert nach 25 mg Ketamin entspricht 6,1 mg/kg), was einer Verminderung um 25,7% entspricht. Der diastolische Druck sinkt im Durchschnitt um 27,1% von 48 mm Hg (nach 15 mg Ketamin) auf 35 mm Hg (nach 26 mg Ketamin). Im bestehenden akuten, noch unbehandelten hypovolämischen Schockzustand zeigt sich zwar kein blut-

druckerhöhender Effekt des Ketamin, jedoch bleiben die Ausgangswerte vor Injektionsbeginn bis etwa zu einer Dosierung von 10 bis 25 mg Ketamin konstant, d.h. erst bei Dosierungen oberhalb 2,5 mg/kg erfolgt eine deutliche Abnahme des arteriellen Druckes. Die 2.Ketamingabe (nach Wiederauffüllung des Blutvolumens) zeigt bis zu einer Menge von 15 mg einen nahezu unveränderten Wert, der dann aber bis zu einer Dosis von 30 mg stark absinkt, um dann bis zum Injektionsende relativ konstant zu bleiben (s.Abb.4).

Erst bei einer Ketamindosis von 30 mg (entspricht 7,3 mg/kg) ergibt sich ein durchschnittlicher Abfall des systolischen Druckes um 18,9% von 106 mm Hg auf 86 mm Hg und des diastolischen Druckes um 21,1% von 76 mm Hg auf 60 mm Hg. Die Injektion des restlichen 15 mg Ketamin erzeugt nur noch eine geringe Verminderung auf schliesslich 77/53 mm Hg. (s.Abb.4).

In der Kontrollgruppe kommt es erwartungsgemäß zu einem starken Abfall des Blutdruckes von durchschnittlich 134/82 mm Hg auf 68/37 mm Hg. Im Zeitraum entsprechend der Ketamingabe steigt der systolische Druck um durchschnittlich 8,8%, der diastolische Druck um 2,7% an, und zwar von 48/37 mm Hg auf 74/38 mm Hg. Bis zur Blutrückgabe erfolgt ein weiterer langsamer Anstieg auf 83/44 mm Hg. Nach der Blutretrotransfusion bleiben systolischer und diastolischer Druck in allen Einzelversuchen auf einem für jeden Kontrollversuch entsprechenden Niveau stehen. Unter Berücksichtigung der arithmetischen Mittelwerte steigt der Druck von 116/74 mm Hg (direkt nach Blutrückgabe) auf 122/77 mm Hg am Versuchsende, d.h. der systolische und diastolische Blutdruck bleiben in diesem Versuchsabschnitt nahezu konstant (s.Abb.3 und 4).

Abb. 3: Arithmetische Mittelwerte des systolischen und diastolischen Druckes.
Statistisch signifikante Abnahme während beider Ketamingaben innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$

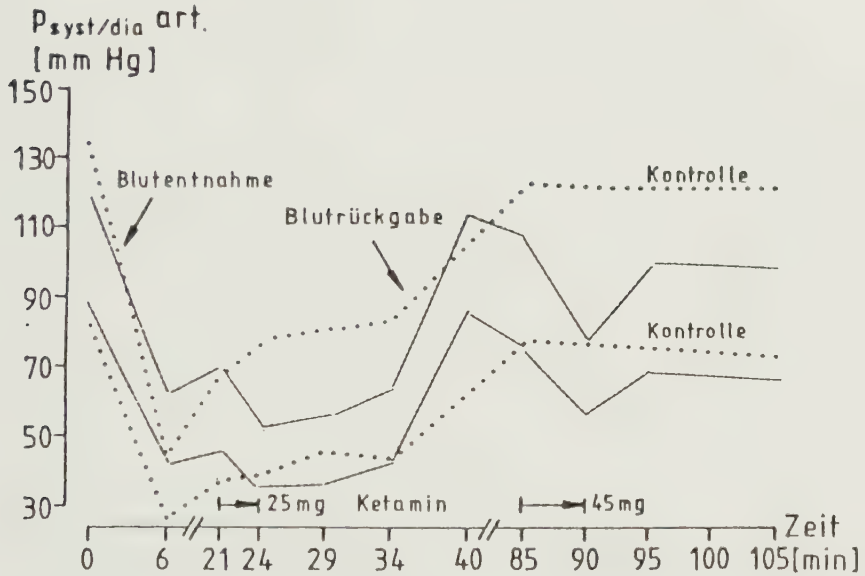
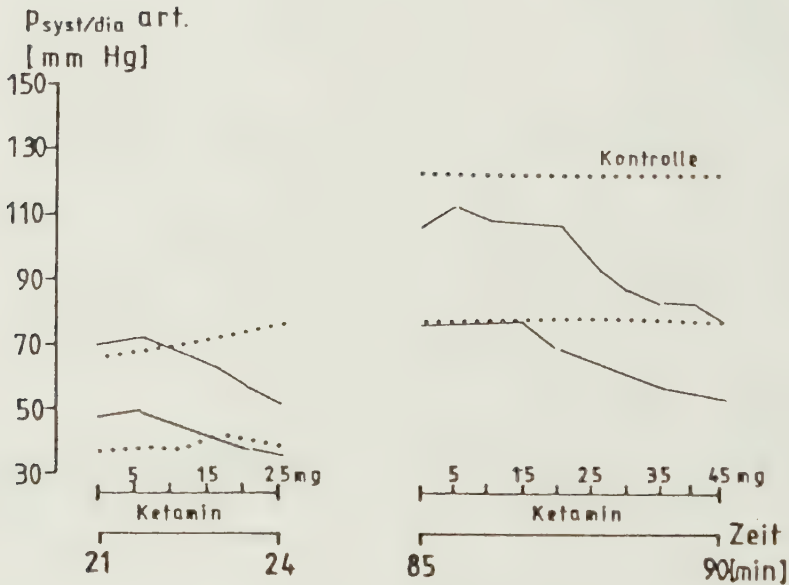


Abb. 4: Arithmetische Mittelwerte des systolischen und diastolischen Druckes während der 1. und 2. Ketamingabe. Statistisch signifikante Abnahme nach 15 bzw. 30 mg (= 3,6 bzw. 7,3 mg/kg) innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$



2. Arterieller Mitteldruck

Analog zu den Veränderungen des systolischen und diastolischen Druckes findet sich für diesen Parameter ein entsprechender Verlauf (s.Abb.5).

nach dem raschen Abfall des Mitteldruckes von 103,5 mm Hg auf 52,0 mm Hg durch die Blutentnahme, steigt der Mitteldruck bis zur ersten Ketamingabe von durchschnittlich 52,0 mm Hg auf 59,0 mm Hg (Zunahme um 13,5%).

Unter der ersten Ketamingabe erfolgt eine Abnahme des arteriellen Mitteldruckes um durchschnittlich 26,3% von 59,0 mm Hg auf 43,5 mm Hg (s.Abb.5)

Im Zeitraum bis zur Blutrückgabe erfolgt ein kontinuierlicher Druckanstieg von durchschnittlich 43,5 mm Hg auf 52,5 mm Hg (Zunahme um 20,7%).

Unmittelbar vor der zweiten Ketamingabe beträgt der arterielle Mitteldruck im Mittel 91,5 mm Hg (s.Abb.5). Die zweite Ketamingabe ergibt wiederum einen Abfall dieses Parameters, und zwar von 91,5 mm Hg auf 65,0 mm Hg (Abnahme um 29%).

Im Durchschnitt steigt der Mitteldruck von 65,0 mm Hg nach Injektionsende auf 83,5 mm Hg zum Versuchsende (s.Abb.5).

Von besonderem Interesse sind jedoch die Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes während der beiden Ketamingaben (s.Abb.6).

Während der 1. Ketamininjektion bleibt der Mitteldruck bis etwa zu einer Menge von 10 mg Ketamin (entspricht 2,44 mg/kg) konstant. Nach weiteren 5 mg erfolgt ein leichter Druckabfall, der nach 20 mg Ketamin (entspricht 4,88 mg/kg) stärker hervortritt (s.Abb.6).

Die zweite Ketamingabe zeigt, bezogen auf die arithmetischen Mittelwerte($\bar{x}$), daß der arterielle Mitteldruck bis zu einer Ketamingabe von 20 mg (entspricht 4,88 mg/kg) sich nur geringfügig ändert, und erst ab 25 mg Ketamin (entspricht 6,1 mg/kg)

in stärkerem Umfang absinkt. Von da an kommt es zu einem kontinuierlichen Absinken des Mitteldruckes. Durchschnittlich findet sich bis 20 mg Ketamin eine Verminderung von nur 4,9% von 91,5 mm Hg auf 87,0 mm Hg. Die Gabe der restlichen 25 mg Ketamin verursacht einen weiteren Abfall um 25,3% auf letztendlich 65 mm Hg (s. Abb. 6).

In der Kontrollgruppe sinkt der Mitteldruck unter der Blutentnahme von durchschnittlich 108 mm Hg auf 35,5 mm Hg ab. Im weiteren Versuchsablauf zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg dieses Parameters auf 64 mm Hg direkt vor der Blutrettransfusion. Analog zum systolischen und diastolischen Blutdruck bleibt der arterielle Mitteldruck im weiteren Versuchsablauf konstant (s. Abb. 5 und 6).

Besonders der Vergleich der analogen Zeitpunkte, bezogen auf die beiden Ketaminapplikationen, zeigen deutlich den direkten Einfluß des Ketamins auf den arteriellen Druck (s. Abb. 6). Während es zu den analogen Zeiträumen in der Kontrollgruppe einmal zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes von 52,0 mm Hg auf 56,0 mm Hg ($\hat{=}$ Anstieg um 7,7%) kommt bzw. sich ein konstantes Verhalten des Mitteldruckes zeigt, findet sich in der Ketamingruppe eine Abnahme dieses Druckparameters während beider Ketaminapplikationen. Die Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes sind jedoch deutlich abhängig von der Menge der injizierten Substanz.

Abb. 5: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) des arteriellen Mitteldruckes mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Abnahme während bei-
der Ketamingaben innerhalb der Ketamingruppe
und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach
Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$

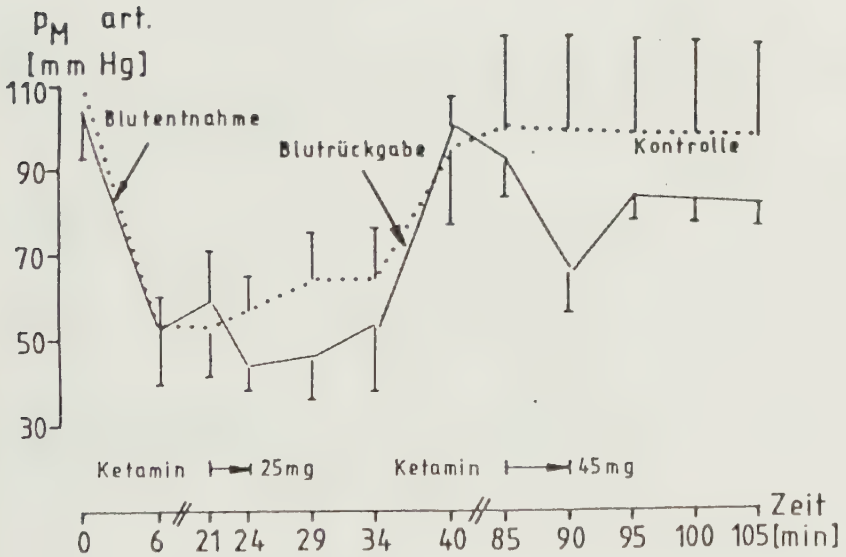
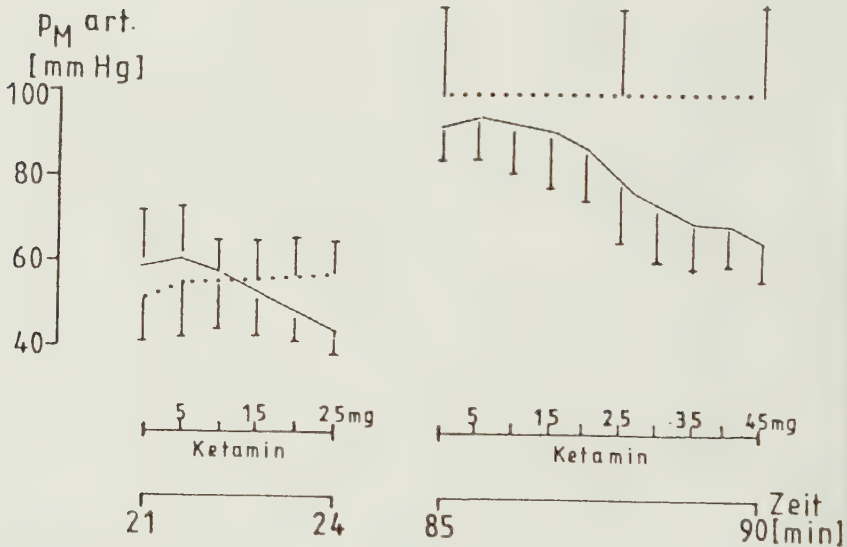


Abb. 6:

Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) des arteriellen Mitteldruckes während der 1. und 2. Ketamingabe mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Abnahme nach 15 bzw. 30 mg Ketamin (= 3,6 bzw. 7,3 mg/kg) innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$



3. Blutdruckamplitude

Unter der Blutentnahme erfolgt eine Abnahme von durchschnittlich 31 mm Hg auf 20 mm Hg (s. Abb. 7). Die erste Ketamingabe ihrerseits führt zu einem Abfall der Amplitude von durchschnittlich 22 mm Hg auf 17 mm Hg, ebenso die 2. Ketaminapplikation von 31 mm Hg auf 24 mm Hg (s. Abb. 7).

Betrachtet man sich die Veränderungen während beider Ketamingaben genauer (s. Abb. 8), so bleibt die Amplitude, ähnlich wie der Mitteldruck, durchschnittlich bis zu einer bestimmten Ketamindosis (1. Ketamingabe: 15 mg = 3,66 mg/kg; 2. Ketamingabe: 25 mg = 6,1 mg/kg) nahezu konstant. Erst die weitere Ketaminapplikation führt zu einer Abnahme der Blutdruckamplitude. Analog den Veränderungen bei den übrigen Druckparametern sinkt die Blutdruckamplitude unter Entblutung von durchschnittlich 51 mm Hg auf 19 mm Hg ab, da der systolische Blutdruck stärker absinkt als der diastolische. Bis zur Blutrückgabe ergibt sich ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg dieses Parameters. Im weiteren Versuchsablauf bleibt die Amplitude nahezu konstant (s. Abb. 7 und 8).

Abb. 7:

Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) der Blutdruckamplitude mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Abnahme unter der 1. Ketamingabe in der Ketamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach U-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.

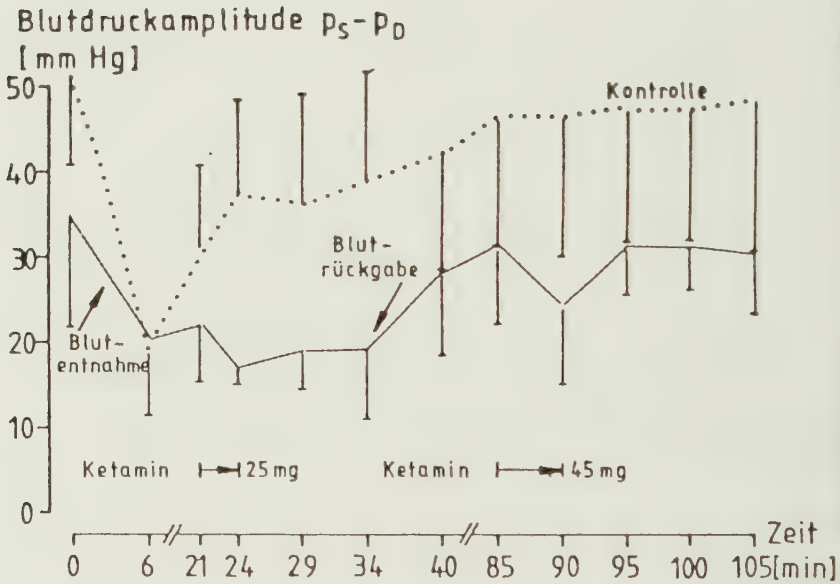
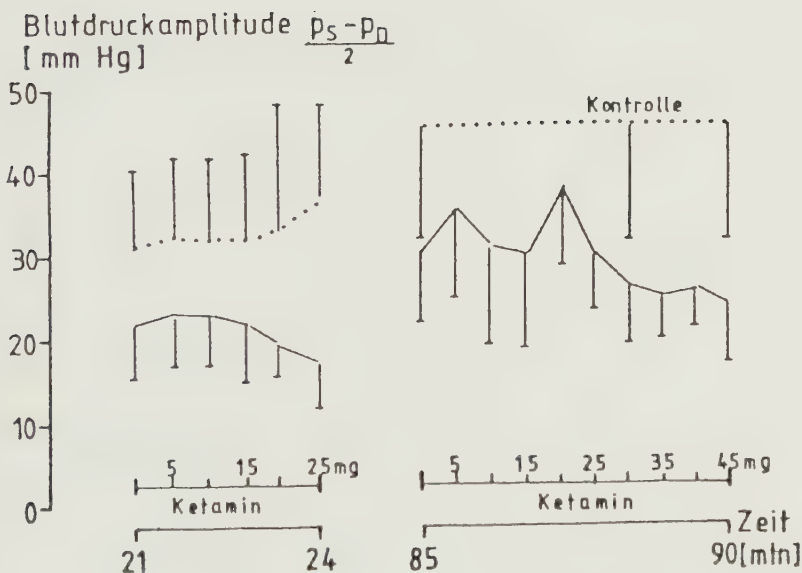


Abb. 8:

Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) der Blutdruckamplitude während der 1. und 2. Ketamingabe mit den entsprechenden Standardabweichungen S_x .

Statistisch signifikanter Unterschied ab 3,6 mg/kg = 15 mg Ketamin während der 1. Ketamingabe zwischen beiden Versuchsgruppen nach U-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikante Veränderung.



Statistische Auswertung der Veränderung der Druckparameter während der beiden Ketaminapplikationen:

In der Ketamingruppe zeigt sich während der 1. Ketamingabe eine deutliche Abnahme von systolisch/diastolischem Druck, arteriellem Mitteldruck und der Blutdruckamplitude, was durch den Wilcoxon-Test statistisch belegt werden kann, während es in der Kontrollgruppe für den analogen Versuchszeitraum für die entsprechenden Parameter keine signifikanten Unterschiede gibt.

Die Untersuchung der Druckparameter während des Applikationszeitraumes ergibt genaue Aufschlüsse über Veränderungen der Blutdruckmeßgrößen in Abhängigkeit von bestimmten Dosierungen. Bis zu einer Ketaminmenge von 3,7 mg/kg ergibt sich keine statistisch faßbare Abweichung, erst ab Substanzmengen oberhalb dieser Grenzdosis kommt es zu einer deutlichen, signifikanten Abnahme des arteriellen Druckes. Die Blutdruckamplitude erfährt dagegen keine statistische Abweichung. Unter der 2. Ketamingabe nach Blutrettransfusion kommt es erst nach 30 mg Ketamin (entspricht 7,3 mg/kg) zu einer statistisch signifikanten Verminderung des arteriellen Blutdruckes, während die Blutdruckamplitude erneut keine Veränderung erfährt.

Die gleichen Ergebnisse erhält man bei der statistischen Untersuchung beider Versuchsgruppen für die entsprechenden Versuchsphasen nach dem U-Test.

Während beider Ketamingaben unterscheiden sich die Druckwerte beider Testgruppen bis zu einer Substanzmenge von 3,7 mg/kg bzw. 7,3 mg/kg nicht signifikant voneinander. Erst oberhalb dieser Dosierungen tritt ein statistisch signifikanter Unterschied des arteriellen Blutdruckes im Sinne einer stärkeren Druckabnahme innerhalb der Ketamingruppe auf.

Zusätzlich bestehen bezüglich der Blutdruckamplitude zwischen beiden Testgruppen innerhalb des Zeitraumes der 1.Ketamingabe ähnliche Verhältnisse. Oberhalb einer Dosierung von 3,7 mg/kg kommt es zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Amplitude im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Während der 2.Ketamingabe tritt ein solcher dosisabhängiger Abfall der Blutdruckamplitude nicht auf.

Ergänzend muß erwähnt werden, daß bereits 5 bis 10 Minuten nach der jeweiligen Ketaminapplikation sich die Werte der untersuchten Parameter statistisch faßbar wieder dem Ausgangspunkt vor der Ketamingabe angeglichen haben.

C. Blutgase und Säure- Basen-Status

1. pH-Wert

Zur besseren Verdeutlichung der Änderungen des pH-Wertes wurde für jeden einzelnen pH-Wert die dazugehörige Wasserstoffionenkonzentration in 10^{-7} mmol/l errechnet. Ausgehend von der Definition des pH als dem negativen dekadischen Logarithmus der dazugehörigen Wasserstoffionenkonzentration, wurde diese Konzentration wie folgt bestimmt:

$$\text{pH} = -\log a \quad \text{für } a = 10^{-7} \text{ mmol/l folgt:}$$

$$\text{pH} = -\log a \cdot 10^{-7} = -(\log a + \log 10^{-7}) = -(\log a + -7)$$

$$\text{pH} = -\log a + 7$$

$$\text{pH} - 7 = -\log a$$

$$-\text{pH} + 7 = \log a$$

$$\text{Da "n" = } \log a \text{ und } a = 10^n \text{ gilt, folgt: } a = 10^{(-\text{pH} + 7)}$$

$$\text{Für pH} = 7 \text{ gilt: } H^+ = 1 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$$

Eine Veränderung des pH von einem Wert innerhalb des physiologischen Bereiches von 7,36 bis 7,44 bzw. 7.400, zur sauren Seite hin, z.B. auf einen Meßwert von 7.200, bedeutet, in Prozentzahlen ausgedrückt, einen Rückgang von nur 2,7%. Nimmt man dagegen eine entsprechende Wasserstoffionenkonzentration ($\text{pH } 7.400 = 0,398 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ und $\text{pH } 7.200 = 0,631 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$), so ergibt sich eine Erhöhung dieser Konzentrationen um 58,5%. Somit werden scheinbar nur geringe pH-Veränderungen durch Umrechnung wesentlich deutlicher.

Der pH stellt lediglich eine Vereinfachung dar um des Säuregrad einer Flüssigkeit zu bestimmen, da die Angabe der Wasserstoffionenkonzentration in der Dimension mmol/l für die praktische Handhabung zu umständlich ist.

Die im folgenden angegebenen Prozentzahlen beziehen sich, wenn nicht besonders gekennzeichnet, auf die Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration. In der ersten Phase des Versuches treten nur geringfügige Abweichungen im Sinne einer Azidose auf. Die in diesem Abschnitt gemessenen drei pH-Werte zeigen eine leichte Verschiebung zur sauren Seite hin (s. Abb. 9 und 10). Die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) der Wasserstoffionenkonzentration steigen von $0,356 \cdot 10^{-7}$ mmol/l zum Zeitpunkt Null auf $0,418 \cdot 10^{-7}$ mmol/l (direkt vor der ersten Ketamingabe), was einem Anstieg des Säuregrades um 17,4% entspricht.

Besonders eindrucksvoll ist der Abfall des pH-Wertes während der 1. Ketamingabe. Innerhalb dieser drei Minuten sinkt der pH von durchschnittlich 7,379 auf 7,241, die Wasserstoffionenkonzentration steigt dementsprechend von $0,418 \cdot 10^{-7}$ mmol auf $0,574 \cdot 10^{-7}$ mmol/l, was einer Steigerung um 37,3% entspricht (s. Abb. 9 und 10). Diese ausgeprägte Veränderung der Meßwerte im Sinne einer Azidose wird in allen Versuchen beobachtet.

Im Zeitraum nach der Ketamingabe und bis zur Blutrückgabe ergibt sich ein leichter pH-Anstieg von durchschnittlich 7,241 (direkt nach der 1. Ketaminapplikation) über 7,262 (5 Minuten danach) auf 7,270 (10 Minuten danach bzw. unmittelbar vor der Blutretrofusion). Der damit verbundene Abfall der Wasserstoffionenkonzentration beträgt $0,574 \cdot 10^{-7}$ mmol/l bzw. $0,547 \cdot 10^{-7}$ mmol/l bzw. $0,537 \cdot 10^{-7}$ mmol/l, was einer jeweiligen Abnahme von nur 4,7 bzw. 1,83% entspricht (s. Abb. 9 und 10).

Im Vergleich der pH-Werte direkt nach Blutrückgabe ergibt sich eine leichte Zunahme dieses Parameters in Richtung auf den physiologischen Normbereich

(s. Abb. 9 und 10). Betrachtet man die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), so findet sich ein Anstieg des pH-Wertes von 7,270 auf 7,304. Dies entspricht einer Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration von $0,537 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ auf $0,497 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$, was eine Abnahme von 7,5% bedeutet.

Der Vergleich der pH-Wertänderungen vor und nach der 2. Ketamingabe zeigt, ausgehend von den arithmetischen Mittelwerten ($\bar{x}$), daß pH-Wert bzw. Wasserstoffionenkonzentration nahezu konstant bleiben. (pH 7,304; 7,306 bzw. $H^+ 0,497 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$; $0,493 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$) (s. Abb. 9 und 10).

Die beiden pH-Messungen in der letzten Versuchsphase ergeben einen Anstieg dieses Parameters in den physiologischen Bereich (s. Abb. 9 und 10). Gegenüber den pH-Werten unmittelbar nach der 2. Ketamininjektion steigen die Meßdaten 5 Minuten nach der 2. Ketamingabe nur geringfügig an und zwar von durchschnittlich pH 7,306 auf 7,323 bzw. die Wasserstoffionenkonzentration fällt von $0,494 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ auf $0,474 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$, was einer Abnahme um lediglich 4,05% entspricht. Ein weiterer Anstieg des pH-Wertes zum physiologischen Normbereich hin von durchschnittlich 7,232 auf 7,369 ist zwischen den beiden letzten Messungen dieses Parameters zu beobachten (s. Abb. 9 und 10). Analog verringert sich die Wasserstoffionenkonzentration von $0,474 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ auf $0,428 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$, was einer erneuten Verminderung um 9,7% entspricht.

In der Kontrollgruppe kommt es in der ersten Versuchsphase zu einem Anstieg des H^+ um 14,7% von $H^+ 0,505 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ vor Blutentnahme auf $0,577 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ 15 Minuten nach Ende der Blutentnahme. Für den analogen Zeitraum der 1. Ketamingabe ergibt sich ein pH-Abfall von durchschnittlich 7,243 auf

7,231, was einem durchschnittlichen Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration um 3,8% entspricht ($= H^+$ von $0,577 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ auf $0,599 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$).

Durch die Bluttransfusion steigt der pH-Wert in der Kontrollgruppe erwartungsgemäß von durchschnittlich 7,197 (Wert vor Blutrückgabe) auf pH 7,303 an, d.h. die H^+ -Konzentration nimmt von $0,651 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ um 21,5% auf $0,511 \cdot 10^{-7} \text{ mmol/l}$ ab.

Die deutliche Zunahme des Säuregrades um 37,3% im Zeitraum der 1.Ketamingabe (gegenüber 3,8% in der Kontrollgruppe) läßt sich in der Ketamingruppe durch den Wilcoxon-Test statistisch belegen. Ebenso besteht im Vergleich beider Versuchsgruppen für den Zeitraum der 1.Ketaminapplikation nach dem U-Test ein statistisch faßbarer Unterschied. In der Ketamingruppe kommt es jedoch rasch nach Injektionsende (10 Minuten post injectionem) wieder zu einem statistisch signifikanten Anstieg des pH.

Im Zeitraum der 2.Ketamingabe zeigen die entsprechenden Werte des pH keinen statistisch faßbaren Unterschied, ebenso besteht keine Differenz zwischen beiden Versuchsgruppen.

Abb. 9: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) der pH-Werte mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Abnahme während der 1.Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw.U-Test mit $p = 0,05$; für die 2.Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.

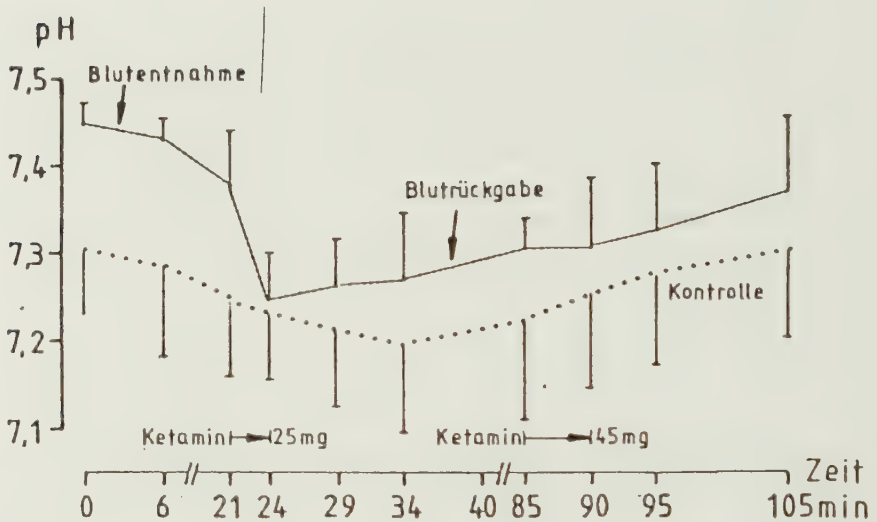
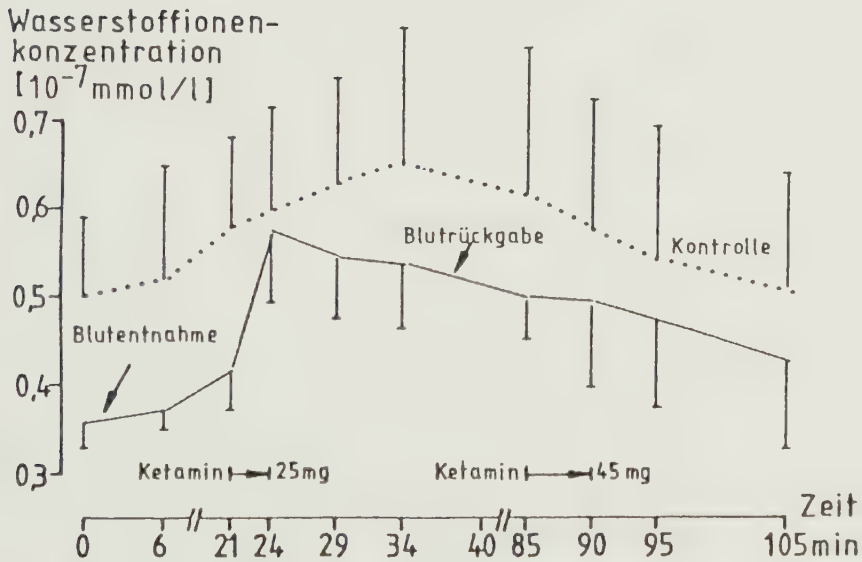


Abb. 10: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) der Wasserstoffionenkonzentration mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Zunahme während der 1. Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.



2. CO₂ und O₂- Partialdruck

a) CO₂-Partialdruck (pCO₂)

In der ersten Versuchsphase kommt es zu einer leichten Abnahme des CO₂-Partialdruckes um 9,3% (s. Abb. 11). Diese Verminderung von durchschnittlich 30,1 mm Hg auf 27,3 mm Hg kann wohl als Versuch aufgefaßt werden, die durch den ausgelösten Schockzustand aufgetretene metabolische Azidose auf respiratorischem Weg auszugleichen. Betrachtet man die entsprechenden pH-Meßwerte, so zeigt sich, daß der pH im physiologischen Bereich liegt, trotz des verlorenen Blutvolumens des sicher bestehenden Schockzustandes und der damit bestehenden metabolischen Veränderungen. Die entsprechenden Werte des Basendefizites (Base excess) (BE) und des Standardbikarbonates zeigen aber eine deutliche Verminderung im Sinne einer metabolischen Azidose an. Es kann daraus geschlossen werden, daß die durch Blutentnahme entstandene metabolische Azidose durch die ventilatorischen Kompensationsmechanismen zumindest teilweise kompensiert wird.

Ein deutlicher Anstieg des CO₂-Partialdruckes ergibt sich durch die erste Ketamininjektion. Der pCO₂ steigt um durchschnittlich 21,3% (von 27,3 mm Hg auf 34,7 mm Hg) an (s. Abb. 11).

Analog dazu kann jetzt eine deutliche pH-Abnahme beobachtet werden, d.h. zusätzlich zur metabolischen Azidose kommt es zu einer respiratorischen Azidose. Im darauffolgenden Zeitraum bis zur Blutrückgabe kommt es zu einem Abfall des pCO₂ um durchschnittlich 15,9% von 34,7 mm Hg auf 29,2 mm Hg direkt vor der Blutrückgabe (s. Abb. 11).

In den weiteren Versuchsphasen ändert sich der CO₂-Partialdruck nur noch im geringem Umfang.

Analog zu den geringfügigen pH-Änderungen unter der 2. Ketaminapplikation kommt es nur zu einem unwesent-

lichen Anstieg des $p\text{CO}_2$ um 5,4% von 29,4 auf 31,0 mm Hg (s. Abb. 11).

Die beiden letzten Meßwerte des $p\text{CO}_2$ nach der 2. Ketamingabe zeigen einen ebenso geringfügigen Rückgang um 5,8% auf 27,7 mm Hg (s. Abb. 11).

In der Kontrollgruppe kommt es ebenfalls zu einem Abfall des $p\text{CO}_2$ von durchschnittlich 27,2 auf 18,8 mm Hg.

Bis zur Blutrückgabe verändert sich der CO_2 -Partialdruck nur unwesentlich um 3,7% von 18,8 auf 18,1 mm Hg. Vor allem die unter der Ketamininjektion zu beobachtende Zunahme tritt in der Kontrollgruppe nicht auf.

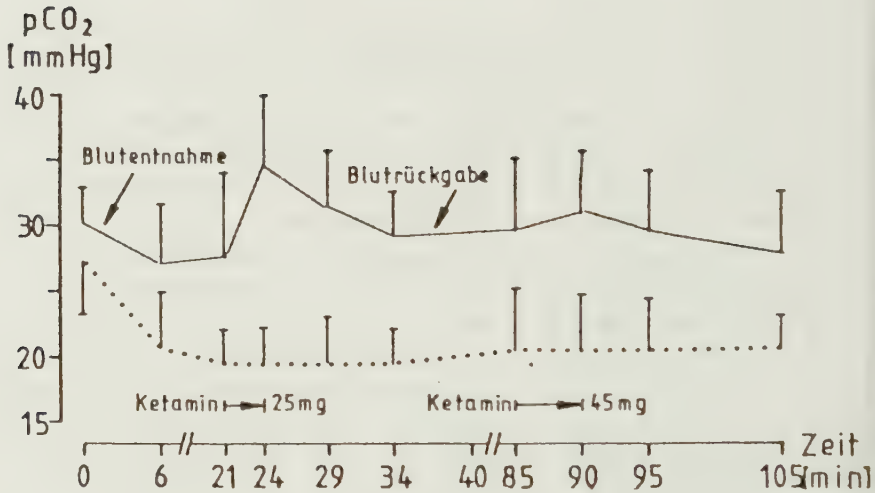
Nach Blutrückgabe ergibt sich ein Anstieg des $p\text{CO}_2$ auf durchschnittlich 21,9 mm Hg. Die danach bis Versuchsende gemessenen Werte dieses Parameters zeigen keine weiteren Änderungen.

Als Ergebnis bleibt die deutliche Zunahme des $p\text{CO}_2$ unter der 1. Ketamingabe bei leichtem Absinken dieses Parameters in der Kontrollgruppe zum gleichen Versuchszeitraum festzustellen.

Dies weist auf eine Einschränkung der Atmung unter Ketamin hin, die jedoch nur von kurzer Dauer ist, denn 5 bzw. 10 Minuten nach Injektionsende sinkt der $p\text{CO}_2$ wieder deutlich ab. Nach Volumenausgleich hat eine Ketaminapplikation (auch in höherer Dosierung) keinen Einfluß auf den CO_2 -Partialdruck.

Abb. 11: Arithmetische Mittelwerte des pCO_2 mit den entsprechenden Standardabweichungen S_x .

Statistisch signifikante Zunahme während der 1. Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.



b) Sauerstoffpartialdruck (pO_2)

Vor und nach der Blutentnahme bewegen sich die Meßwerte im oberen Normbereich. Bezogen auf die arithmetischen Mittelwerte ergibt sich in diesem Versuchsabschnitt eine Zunahme um 7% von 96,3 auf 103,0 mm Hg, was gut korreliert mit der entsprechenden Abnahme des pCO_2 . Unter der 1. Ketamingabe ist eine Abnahme von durchschnittlich 103,0 mm Hg auf 89,3 mm Hg zu verzeichnen. Diese Abnahme von 13,3% deutet auf eine Einschränkung der Atmung hin (s. Abb. 12).

Ähnlich wie beim pCO_2 steigt der pO_2 5 Minuten nach Injektionsende wieder auf Werte vor der Applikation an. Im Zeitraum bis zur 2. Ketaminapplikation verändert sich der pO_2 nur geringfügig (s. Abb. 12). Während der 2. Ketamingabe fällt der pO_2 wiederum etwas ab, um 5,7% von 97,2 auf 91,7 mm Hg. Bereits wenige Minuten nach der Ketamingabe ist der Wert vor der Injektion bereits wieder erreicht (s. Abb. 12).

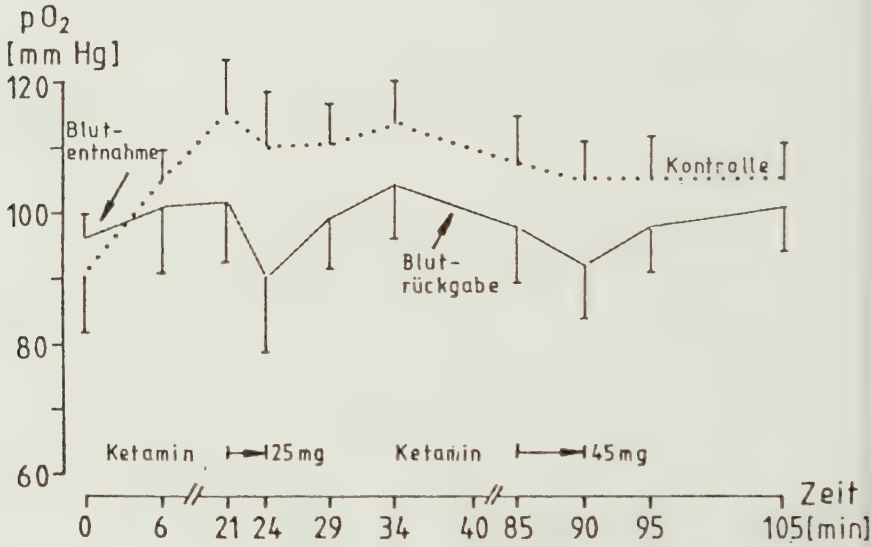
In der Kontrollgruppe steigt der pO_2 durch den ausgelösten Schockzustand im Sinne einer Hyperventilation von durchschnittlich 91,2 auf 114,1 mm Hg um 20,1% an (s. Abb. 12).

Für den entsprechenden Zeitraum der 1. Ketamingabe ergibt sich in den Kontrollgruppen keine wesentliche nennenswerte Änderung dieses Parameters.

Auch im weiteren Versuchsablauf bleibt der O_2 -Partialdruck unverändert (s. Abb. 12).

Abb.12: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) des pO_2 mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Abnahme während der 1.Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe nach Wilcoxon-Test mit $p = 0,05$; für die 2.Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.



Statistische Untersuchung der Veränderungen der Blutgase während beider Ketaminapplikationen:

In beiden Testgruppen erfahren die Blutgase während des Zeitraumes der 1.Ketamingabe gegenläufige Veränderungen. In der Ketamingruppe kommt es zu einem statistisch signifikanten Anstieg des pCO_2 und gleichzeitigem Abfall des pO_2 . Bereits 5 Minuten nach Beendigung der Applikation zeigt sich wieder eine deutliche, ebenfalls statistisch signifikante Rückbildung dieser Befunde mit Abfall des pCO_2 und Anstieg des pO_2 auf Werte vor der Injektion (nach dem Wilcoxon-Test). Nach Volumenauffüllung bleiben die Blutgase durch eine neuerliche Ketamingabe unbehelligt, d.h. die Werte vor und nach Ketamin unterscheiden sich statistisch signifikant nicht voneinander.

In der Kontrollgruppe zeigen sich keine statistisch nachweisbaren Veränderungen für pO_2 und pCO_2 in den analogen Versuchsabschnitten.

Nach dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben (U-Test) ergibt sich ebenfalls für den Zeitraum der 1.Ketamingabe im Vergleich beider Testgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied im Verhalten der Blutgase. Die 2.Ketamingabe zeigt im Vergleich beider Versuchsgruppen kein voneinander abweichendes Verhalten der Blutgase.

3. Base excess - Standardbikarbonat

Bevor die Meßergebnisse dieser Parameter genauer untersucht werden, muß folgendes noch vorausgeschickt werden. Wie bereits auf Seite 35 erwähnt, wurden BE und Standardbikarbonat anhand von Nomo-

grammen auf der Grundlage der Physiologie des menschlichen Säure-Basen-Haushaltes bestimmt. Inwieweit diese Nomogramme auf das Kaninchen übertragbar sind, ist noch nicht geprüft worden. Die im weiteren angegebenen Meßdaten dieser Parameter sind daher nicht als Absolutwerte zu verstehen, lediglich ihre Veränderungen unter den hier vorliegenden Versuchsbedingungen sollen besprochen und herausgestellt werden.

a) Base excess (BE)

Gemäß den Erwartungen beim hypovolämischen Schock mit Ausbildung einer schockbedingten metabolischen Azidose kommt es im Vergleich der BE-Werte vor Blutentnahme und den entsprechenden Werten direkt vor der 1.Ketamingabe zu einem beträchtlichen Anstieg des Basendefizites (s.Abb.13). Der Basendefizit nimmt unter Berücksichtigung der arithmetischen Mittelwerte um das Vierfache von -1,9 mval/l auf -7,6 mval/l zu. In der kurzen Zeit der 1.Ketamininjektion von nur 3 Minuten kommt es zu einer neuerlichen, sehr starken Zunahme des BE und zwar von durchschnittlich -7,6 mval/l auf -11,7 mval/l, was einer Vermehrung von 53,9% entspricht (s.Abb.13).

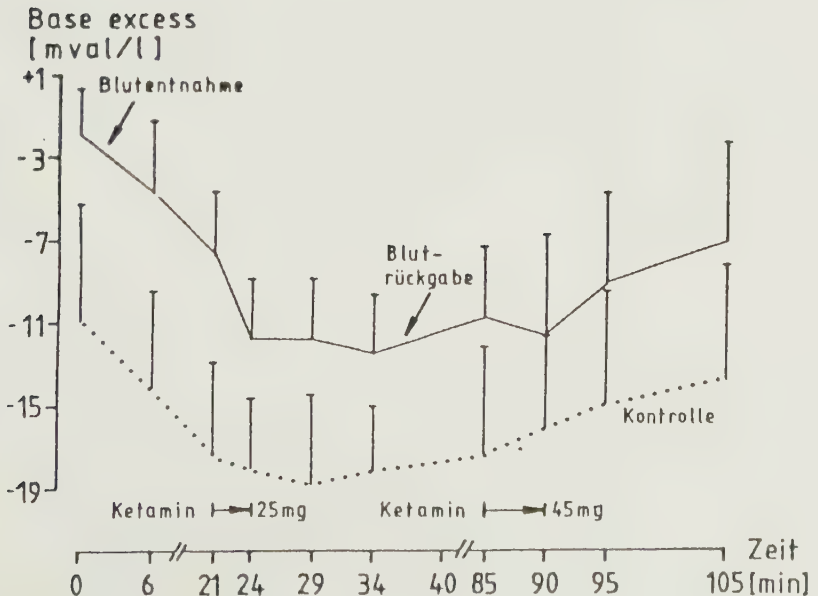
Die durch die Blutentnahme und den damit ausgelösten Schockzustand entstandene Azidose wird also unter Ketamin deutlich verstärkt. Durch die Blutretransfusion verändert sich der Base excess nur geringfügig auf durchschnittlich -10,6 mval/l, was auf Sistieren der azidotischen Stoffwechsellaage mit einem deutlichen Defizit an Pufferbasen hinweist (s.Abb.13).

Obwohl unter Bezugnahme der BE-Werte noch eine deutliche azidotische Stoffwechsellaage vorliegt, verändert sich dieser Parameter unter der 2.Ketamin-

gabe nur geringfügig um 8,5% von durchschnittlich -10,6 mval/l auf -9,7 mval/l (s. Abb. 13). In der Kontrollgruppe kommt es unter der Blutentnahme zu einer Zunahme des BE um 61,8% von durchschnittlich -10,7 auf -17,3 mval/l. Für den analogen Zeitraum der 1. Ketamingabe ergibt sich ein Abfall des BE von -17,3 auf -18,1 mval/l, was einer Veränderung von 3,8% entspricht, im Gegensatz zu einem Abfall von 53,9% in der Ketamingruppe während des entsprechenden Versuchsabschnittes. Bis zur Blutretrotransfusion ergibt sich nochmals ein Abfall um 12,1% auf -19,4 mval/l. Durch die Blutrückgabe steigt der Basendefizit auf durchschnittlich -13,6 mval/l am Versuchsende.

Abb. 13: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) des Base excess (BE) mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikante Zunahme während der ersten Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe nach Wilcoxon-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.



b) Standardbikarbonat

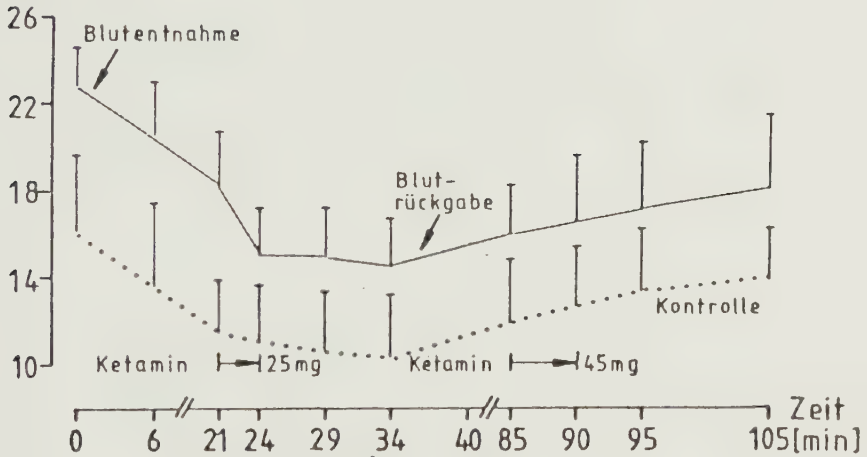
Da dieser Parameter eng mit den Begriffen Pufferbasen und Base excess verbunden ist, ergeben sich hier ähnliche Veränderungen im Versuchsablauf (s. Abb.14). In der Zeit zwischen Blutentnahme und 1. Ketamingabe kommt es zum Abfall des Standardbikarbonates um 20,2% von 22,8 mval/l auf 18,2 mval/l (s. Abb.14). Unter der 1. Ketamingabe ist eine weitere Verringerung dieses Parameters um 17,6% von 18,2 mval/l auf 15,0 mval/l zu verzeichnen (s. Abb.14). Ähnlich dem BE verändert sich das Standardbikarbonat nur unwesentlich im Zeitraum zwischen Blutrückgabe und 2. Ketamininjektion. Die dabei gemessenen Werte liegen jedoch weit im pathologischen Bereich (s. Abb.14). Ebenso hat die 2. Ketamingabe kaum Einfluß auf diesen Parameter. Nur ein leichter unbedeutender Anstieg um 3,75% von durchschnittlich 16,0 mval/l vor der Applikation auf 16,6 mval/l danach, kann beobachtet werden.

Die gefundenen Meßdaten in der Kontrollgruppe ergeben einen analogen Verlauf, ähnlich dem des Basen-defizites. Unter der Blutentnahme verringert sich das Standardbikarbonat von 16,2 mval/l auf letztlich 10,3 mval/l direkt vor der Retransfusion. Durch die Blutrückgabe zeigt sich dann eine stetige Zunahme dieses Parameters bis auf 14,1 mval/l am Versuchsende.

Abb.14: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) des Standardbikarbonates mit den entsprechenden Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$.

Statistisch signifikantes Absinken während der 1. Ketamingabe innerhalb der Ketamingruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Wilcoxon-Test bzw. U-Test mit $p = 0,05$; für die 2. Ketamingabe keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Standardbikarbonat [mval/l]



Statistische Untersuchung der Veränderungen von BE und Standardbikarbonat während beider Ketaminapplikationen:

In beiden Versuchsgruppen kommt es für Base excess und Standardbikarbonat während des Zeitraumes der 1. Ketamingabe zu einer statistisch signifikanten Zunahme des BE bzw. Abnahme des Standardbikarbonates. Nach dem U-Test besteht jedoch kein signifikanter Unterschied für den BE zwischen Ketamin- und Kontrollgruppe, wohl jedoch für das Standardbikarbonat. Obwohl sich kein statistisch gesicherter Unterschied im Verhalten des BE zwischen beiden Testgruppen für den Zeitraum der 1. Ketamingruppe feststellen läßt, bleibt jedoch anzumerken, daß unter Ketaminapplikation im unbehandelten hypovolämischen Schockzustand die Zunahme des BE etwa 5 mal so groß ist zwischen Ausgangs- und Endwert als in der Kontrollgruppe, was auf eine deutlichere Verschlechterung der metabolischen Gesamtsituation hinweist. Die 2. Ketaminapplikation hat keinen Einfluß auf diese Parameter. Nach dem Wilcoxon-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied für diese Parameter in der Ketamingruppe, ebenso bestehen keine Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen nach dem U-Test.

4. Sauerstoffsättigung

Die gleiche Einschränkung wie bei der Interpretation von Base excess und Standardbikarbonat gilt auch für den Parameter der O_2 -Sättigung. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung zeigt sich in dieser Versuchsreihe, daß in beiden Versuchsgruppen die Sauer-

sättigung nahezu konstant bleibt und die gewonnenen Meßdaten weit im oberen (für Menschen angegebenen) Normbereich liegen. Untersuchungen von Bageant und Petty (1973) zeigen, daß sich die Dissoziationskurve des Haemoglobin unter Ketamin (auch nicht in hoher Dosierung) in keiner Hinsicht verändert. Dieser Befund ist auch nach den Ergebnissen des pO_2 zu erwarten, da gemäß der O_2 -Bindungskurve des Haemoglobins, bei einem pO_2 von nur 60 mm Hg noch eine arterielle Sauerstoffsättigung von 90% erreicht wird. Da die gemessenen Werte des pO_2 sich in einem Bereich von mehr als 80 mm Hg bewegen, befindet man sich im flachen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve, der eine wirkungsvolle Sicherung gegen eine O_2 -Untersättigung des arteriellen Blutes darstellt.

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß bei intravenöser Gabe von Ketamin im unbehandelten Schockzustand auffällige Wirkungen im Verhalten arteriellen Blutdruckes, der Blutgase und der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes nachweisbar sind.

Der systolische/diastolische Druck, der arterielle Mitteldruck und die Blutdruckamplitude sinken dosisabhängig ab. Der Basendefizit nimmt zu, das Standardbikarbonat verringert sich, was als Verschlechterung der ohnehin im Schock gestörten metabolischen Situation betrachtet werden kann.

Der pH-Wert vermindert sich deutlich. Im Zusammenhang mit einer Abnahme von pO_2 bzw. Zunahme von pCO_2 tritt eine respiratorische Azidose auf.

Die Herzfrequenz bleibt weitgehend unbeeinflusst. nach Volumenauffüllung (Blutrettransfusion) kommt es ebenfalls zu einem signifikanten Blutdruckabfall, wobei jetzt die kritische Schwellendosis mit 7,3 mg/kg nahezu doppelt so hoch ist wie in der akuten Schockphase mit 3,7 mg/kg. Die Blutdruckamplitude, die Herzfrequenz, die Blutgase und die Meßgrößen des Säure-Basen-Haushaltes erfahren jetzt keine Veränderungen.

Die deutlich voneinander verschiedenen Substanzmengen, die zu einer Druckabnahme während der beiden Applikationszeiträume führen, lassen sich am ehesten durch die unterschiedliche metabolische Stoffwechselsituation erklären. Während der akuten Schockphase unter der 1. Ketamingabe ist die vorliegende metabolische Azidose deutlich stärker als nach Volumenauffüllung zum Zeitpunkt der 2. Ketamingabe. Es ist bekannt, daß die Herzfunktion im Schock durch den verminderten Perfusionsdruck der Koronararterien vermindert ist. Bei einer Abnahme der Koronardurchblutung ist dem

Herzen nur eine geringe Möglichkeit zur zusätzlichen Sauerstoffausschöpfung gegeben, da normalerweise die Sauerstoffausnützung des Koronarblutes mit einer arteriovenösen O_2 -Differenz von 11 Vol.% bedeutend höher ist als diejenige der meisten anderen Organe. Ferner besitzt eine bestehende Azidose eine negativ inotrope Wirkung. Die Azidose ist umso schädlicher, je mehr sie von einer verminderten Koronardurchblutung begleitet ist.

In der vorliegenden Untersuchung kommt es nun durch Ketamin während eines Schockzustandes mit bestehender Azidose zu einer zusätzlichen medikamenteninduzierten Blutdruckabnahme. Dies führt zu einer weiteren Verminderung der Koronardurchblutung mit einer weiteren Verminderung der Herzleistung. Daraus folgt dann ein geringes Schlagvolumen des Herzens mit einer weiteren Abnahme der ohnehin im Schock bereits ungenügenden Körperdurchblutung. Dies führt zu einer weiteren Verschlechterung der metabolischen Stoffwechsellaage, was nach den vorliegenden Befunden durch die signifikante Zunahme des Base excess bzw. Abnahme des Standardbikarbonates belegt werden kann. Der Blutdruck steigt jedoch nach 5 bis 10 Minuten wieder signifikant deutlich an, während die Werte des BE und des Standardbikarbonates jedoch weiterhin verschlechtert sind. Dieser Befund steht im Einklang mit der Auffassung Fischers, daß die im Schock vorliegende haemodynamische Dysregulation durch Ketamin allenfalls durch die Anhebung des arteriellen Blutdruckes gelöst werden, die metabolischen Störungen als Folge der reduzierten Mikrozirkulation werden nicht verbessert, sondern eher verschlechtert.

Im Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen finden Peter et al. (1972) unter den Bedingungen des haemorrhagischen Schocks beim Hund nach einer Ketamin-dosis von 5 mg/kg einen Blutdruckanstieg. Die substanzspezifische negativ inotrope Wirkung auf das Myokard,

wie sie am isolierten Herzen gezeigt werden kann (44), wird am innervierten Herzen *in vivo* durch nervale und humorale Mechanismen überspielt (104).

In der Beurteilung der haemodynamischen Effekte des Ketamins zwischen den Versuchsergebnissen, gewonnen an Tieren mit und ohne Basisnarkose, muß unterschieden werden (99). Aufgrund seiner zentralen Sympathikusstimulierung führt Ketamin beim primär wachen Versuchstier ohne Basisnarkose zu einer verstärkten Sympathikusaktivierung, so daß der Blutdruck unter diesen Bedingungen nach Ketamin ansteigt. Beim narkotisierten Versuchstier liegt eine Dämpfung des ZNS mit erheblicher Verminderung der sympathischen Aktivität vor. Unter diesen Bedingungen zeigt sich der negativ inotrope Eigeneffekt des Ketamin in Form eines Blutdruckabfalles, d.h. die primär kardio-depressive Wirkung wird am wachen Versuchstier durch die zentral bedingte, sympathomimetische Wirkung des Ketamin überdeckt. Im Vergleich zu den in dieser Versuchsreihe vorliegenden Befunden gilt dies jedoch nur mit der Einschränkung, daß eine kritische Schwellendosis nicht überschritten werden darf. Oberhalb dieser Substanzmenge kommt es auch am wachen Versuchstier zu einem deutlichen Abfall des arteriellen Blutdruckes. Diese eben erwähnte Schwellendosis ist jedoch abhängig von der jeweilig vorliegenden Versuchsphase. Während es in der akuten Schockphase ab einer Dosierung von 3,7 mg/kg Ketamin ein Druckabfall zu verzeichnen ist, erfolgt eine signifikante Druckverminderung nach Volumenauffüllung erst oberhalb einer Dosierung von 7,3 mg/kg. Wie bereits erwähnt, liegt eine Erklärungsmöglichkeit für diese unterschiedlichen Dosierungen in der unterschiedlich ausgeprägten azidotischen Stoffwechsellaage während beider Ketaminapplikationen. Je stärker die metabolische Azidose ausgeprägt ist, um so größer

ist die vorliegende Myokarddepression, so daß jetzt der myokarddepressive Eigeneffekt des Ketamins bereits bei deutlich niedriger Dosierung auftreten kann als nach Blutrettransfusion, wonach die metabolische Azidose deutlich geringer ausgeprägt ist. Ferner gilt noch das Verhalten der Blutdruckamplitude unter Ketamin zu berücksichtigen. Bis zu den oben (als Schwellendosis bezeichnete) angegebenen Substanzmengen ändert sich der systolische und diastolische Druck und damit die Amplitude als ihre Differenz zahlenmäßig in gleichem Umfang. Werden aber diese Dosierungen überschritten, und vermindert die der arterielle Blutdruck signifikant, verringert sich ebenfalls die Amplitude, d.h. der systolische Druck sinkt in stärkerem Maße als der diastolische, was auf eine Einschränkung der Ventrikelfunktion durch Ketamin in hoher Dosierung hinweist. Diese negativ inotrope Wirkung des Ketamin scheint jedoch nur von kurzer Dauer zu sein, da bereits maximal 10 Minuten nach der jeweiligen Ketamingabe ein statistisch signifikanter Anstieg des arteriellen Blutdruckes zu verzeichnen ist. Die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere diejenigen der Base excess und des Standardbikarbonates sind unter Berücksichtigung der Druckänderungen zu interpretieren. In der akuten Schockphase kommt es unter Ketamin zu einem signifikanten Abfall des Standardbikarbonates bzw. Zunahme des BE gegenüber den Werten der Kontrollgruppe für den analogen Versuchszeitraum. Die deutlichen Unterschiede von Basendefizit und Standardbikarbonat zwischen beiden Versuchsgruppen weisen auf eine erhebliche Verschlechterung der metabolischen Situation in der Ketamingruppe hin. Die Analyse der Versuchsergebnisse zeigt, daß es sich nicht um eine direkte Wirkung des Ketamin auf diese Parameter handeln kann, sondern daß vielmehr der deutlich vermin-

derte arterielle Blutdruck die Verschlechterung der Stoffwechsellaage verursacht, zumindest in der akuten Schockphase. Nach Volumenauffüllung kommt es zwar ebenfalls zu einem Druckabfall, jedoch liegen jetzt die Werte für den arteriellen Blutdruck nach der 2.Ketamingabe deutlich höher als vor der ersten Ketamininjektion. Damit ist nach Volumenauffüllung trotz einer hohen Ketamindosis der arterielle Blutdruck (im Gegensatz zur akuten Schockphase) ausreichend hoch um eine genügende Körperdurchblutung aufrecht zu erhalten, denn unter der 2.Ketamingabe zeigen sich keine Veränderungen für das Basendefizit und das Standardbikarbonat.

Die Blutgase pO_2 und pCO_2 erfahren unterschiedliche Veränderungen während der beiden Ketamingaben. In der akuten Schockphase kommt es in der Ketamingruppe zu einem signifikanten Abfall von pO_2 bzw.. Zunahme des pCO_2 , was auf eine Einschränkung der Atmung hinweist. Unter der 2.Ketamingabe nach Blutretransfusion tritt diese auffällige Veränderung der Blutgase nicht auf. Wenn Ketamin, wie nach der Ansicht von Zsigmond et al. (1976) eine direkte, depressive Wirkung auf das Atemzentrum besitzt, müßte eine Atemdepression auch nach beiden Ketamingaben auftreten, zumal die Dosierung im 2.Applikationszeitraum nahezu doppelt so hoch ist wie im ersten. Nach Langrehr und Kluge (1969) soll jedoch trotz bestehender Rhythmusveränderungen und -störungen der Atmung unter Ketamin der Gaswechsel suffizient bleiben und eine Atemdepression nicht auftreten, ein Befund, der von anderen Autoren bestätigt wird (10, 25, 29, 48, 82, 106, 134). Nach Volumenauffüllung durch Blutretransfusion bleiben die Blutgase nach Ketamin unbeeinflusst, d.h. eine Atemdepression tritt nicht auf; unter den Bedingungen des akuten haemorrhagischen Schocks liegt eine solche Veränderung nach den Befunden dieser Versuchsreihe jedoch vor. Eine Erklärung für das unter-

schiedliche Verhalten der Blutgase kann wohl im Verhalten des arteriellen Blutdruckes während beider Versuchsphasen gefunden werden. Es könnte durchaus möglich sein, daß der arterielle Druck in der Schockphase nach Ketamin derartig weit absinkt, so daß seinerseits der Perfusionsdruck im kleinen Kreislauf so weit absinkt, daß trotz erhaltender Ventilation ein ausreichender Gasaustausch nicht stattfinden kann. Die im Alveolarraum ausgetauschten Atemgase müssen mit dem Blutstrom an- bzw. abtransportiert werden. Die O_2 -Aufnahme und die CO_2 -Abgabe ist mit der Lungendurchblutung gekoppelt. Die Lungenperfusion ist diesen beiden Größen proportional. Unter pathologischen Bedingungen können Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses vorkommen, die die Partialdrucke der Blutgase beeinflussen. Da die Veränderung der Ventilation nach den vorliegenden Versuchsergebnissen wegen des unterschiedlichen Verhaltens der Blutgase unter den beiden Ketamingaben nicht wahrscheinlich ist, liegt die Begründung für abweichende Befunde von pO_2 und pCO_2 eher in der unterschiedlichen Lungenperfusion begründet, die aufgrund des deutlich höheren arteriellen Blutdruckes nach der 2. Ketamingabe im Vergleich zur 1. Ketaminapplikation wesentlich besser sein dürfte. Zur weiteren Untermauerung dieser Überlegungen kann die Tatsache herangezogen werden, daß bereits 5 bis 10 Minuten nach Ketamin im Schock die Werte der Blutgase gleichzeitig mit dem erfolgten Druckanstieg wieder signifikant verändert sind.

Die ebenfalls in beiden Versuchsphasen unterschiedlichen Veränderungen des pH-Wertes sind unter Berücksichtigung der Blutgase zu interpretieren. Nach den hier vorliegenden Befunden ergibt sich im auten Schockzustand unter Ketamin eine deutliche

Verschlechterung des pH-Wertes zur sauren Seite hin. Gleichzeitig steigt der pCO_2 und fällt der pO_2 , d.h. zusätzlich zur im Schock bestehenden metabolischen Azidose bildet sich eine respiratorische Azidose aus. Diese respiratorische Azidose ist jedoch von kurzer Dauer, denn mit der Verbesserung der Blutgase, wenige Minuten nach Ketamin, kommt es wieder zu einer Erhöhung des pH-Wertes. Nach Volumenauffüllung tritt eine solche Veränderung nicht auf, die Blutgase bleiben ebenfalls unverändert. Die Einwirkung des Ketamins auf den pH-Wert ist daher eher als ein indirekter Effekt anzusehen. Der Säuregrad des Blutes scheint ebenso wie die übrigen Parameter des Säure-Basen-Haushaltes oder die Blutgase, durch Ketamin selbst nicht beeinflusst zu werden. Erst durch einen Blutdruckabfall unter einen kritischen Wert werden diese Parameter negativ beeinflusst. Dies ist durch das unterschiedliche Verhalten der Meßgrößen unter den beiden Ketamingaben zu erklären, denn während es nach der 1. Ketaminapplikation zu einer deutlichen Verschlechterung der metabolischen Stoffwechsellage mit gleichzeitiger Ausbildung einer respiratorischen Azidose mit Zunahme des pCO_2 bzw. Abnahme des pO_2 kommt, bleiben diese Parameter unter der 2. Ketamininjektion nach Volumenauffüllung unbeeinflusst, da der arterielle Blutdruck jetzt nicht unter einen kritischen Wert absinkt.

Die Herzfrequenz ändert sich in dieser Versuchsreihe nicht; der vielfach beschriebene positiv chronotrope Effekt von Ketamin bleibt aus. Eine Ursache hierfür könnte darin bestehen, daß ab gewissen Frequenzen eine weitere Zunahme auch unter Ketamin nicht mehr möglich ist. Die Pulsfrequenz steigt prozentual umso stärker an, je geringer die Ausgangsfrequenz von der Ketamininjektion ist (102). Die Herzfrequenz erreicht offensichtlich ein Plateau, welches dann nicht mehr überschritten werden kann.

Zusammenfassung

Im Tierexperiment wurde der Einfluß von Ketamin auf den arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, die Blutgase und den Säure-Basen-Haushalt im hypovolämischen Schock und nach Ausgleich des Volumenmangels (Blutrettransfusion) untersucht.

Den nur sedierten Versuchstieren ($n = 7$) wurde ein standardisiertes Schocktrauma zugefügt. Es wurde dann in der Schockphase Ketamin bis zu einer Dosierung von 6,1 mg/kg, nach Blutrückgabe bis zu einer Dosierung von 11,0 mg/kg appliziert.

Die hieraus gewonnenen Versuchsdaten wurden ferner mit den Meßwerten einer Kontrollgruppe ($n = 7$) verglichen, die den gleichen Versuchsbedingungen (jedoch ohne Ketamininjektion) unterlag.

Es zeigte sich, daß die schlechte Kreislaufsituation im Schock durch eine weitere Blutdruckabnahme erst ab einer Dosierung von 3,7 mg/kg Ketamin im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verschlechtert wird. Nach Ausgleich des Volumendefizites kam es erst nach 7,3 mg/kg zu einer merklichen Blutdruckminderung. 5 bis 10 Minuten nach der Ketaminapplikation sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

Die Herzfrequenz erfährt keine nennenswerten Veränderungen.

Bezüglich des Säure-Basen-Haushaltes bestehen für den pH-Wert, den Base excess und das Standardbikarbonat statistisch signifikante Unterschiede in der Schockphase sowie im Vergleich der entsprechenden Meßwerte in der Kontrollgruppe.

Nach Volumenauffüllung finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Verhalten dieser Parameter unter einer weiteren Ketamininjektion, auch nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Blutgase (pO_2 und pCO_2) erfahren in den beiden Testgruppen unterschiedliche Veränderungen.

In der Ketamingruppe verursacht die Ketamingabe in der Schockphase eine signifikante Erhöhung des pCO_2 und eine signifikante Erniedrigung des pO_2 , während diese Parameter in der Kontrollgruppe für diesen Versuchszeitraum unverändert bleiben. Bereits 5 Minuten nach Injektionsende ist jedoch wieder eine Abnahme des pCO_2 bzw. Zunahme des pO_2 zu verzeichnen, die ebenfalls statistisch signifikant sind.

Für den Zeitraum der 2. Ketamingabe nach Blutretrofusion zeigen sich keine statistischen Unterschiede im Verhalten der Blutgase.

A N H A N G

A. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse

Tab. 1: Meßwerte des pH in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x

Versuchsnr.:

1	:	7,442	7,449	7,432	7,253	7,287	7,312	7,307	7,371	7,440	7,473
2	:	7,484	7,463	7,437	7,289	7,298	7,311	7,302	7,406	7,372	7,439
3	:	7,434	7,405	7,312	7,292	7,313	7,330	7,289	7,296	7,348	7,345
4	:	7,409	7,407	7,381	7,178	7,226	7,239	7,312	7,269	7,298	7,383
5	:	7,477	7,431	7,405	7,248	7,285	7,254	7,381	7,327	7,356	7,375
6	:	7,457	7,466	7,338	7,268	7,263	7,275	7,300	7,318	7,335	7,372
7	:	7,440	7,414	7,365	7,157	7,165	7,172	7,237	7,155	7,174	7,198

$\bar{x}$	:	7,449	7,431	7,379	7,241	7,262	7,270	7,304	7,306	7,323	7,369
s_x	:	$\pm 0,03$	$\pm 0,023$	$\pm 0,063$	$\pm 0,057$	$\pm 0,054$	$\pm 0,076$	$\pm 0,035$	$\pm 0,081$	$\pm 0,082$	$\pm 0,083$

Tab. 2: Meßwerte der Wasserstoffionenkonzentration in den Einzelversuchen
mit den arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x
(in a. 10^{-7} mmol/l)

Versuchsnr.:

1	:	0,361	0,356	0,370	0,559	0,515	0,486	0,492	0,426	0,363	0,335
2	:	0,328	0,344	0,366	0,513	0,503	0,489	0,499	0,393	0,425	0,364
3	:	0,367	0,394	0,486	0,510	0,486	0,468	0,514	0,506	0,449	0,452
4	:	0,389	0,392	0,416	0,664	0,594	0,577	0,487	0,537	0,503	0,414
5	:	0,333	0,371	0,394	0,565	0,519	0,557	0,416	0,471	0,441	0,422
6	:	0,348	0,357	0,459	0,538	0,546	0,531	0,501	0,481	0,462	0,425
7	:	0,363	0,386	0,432	0,697	0,684	0,673	0,578	0,699	0,670	0,634

$\bar{x}$	:	0,356	0,371	0,418	0,574	0,547	0,537	0,497	0,493	0,474	0,428
s_x	:	$\pm 0,021$	$\pm 0,020$	$\pm 0,045$	$\pm 0,074$	$\pm 0,069$	$\pm 0,071$	$\pm 0,046$	$\pm 0,100$	$\pm 0,097$	$\pm 0,097$

Tab. 3: Meßwerte des CO₂-Partialdruckes in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1	:	28,3	26,6	22,4	32,4	30,6	27,2	27,8	25,0	24,6	21,8
2	:	30,9	31,5	28,8	33,4	32,6	29,1	30,8	29,0	31,9	27,7
3	:	28,7	26,9	29,9	32,6	28,0	29,3	30,6	31,9	25,9	27,7
4	:	31,2	27,6	27,8	44,2	35,0	33,1	30,8	35,5	33,1	35,3
5	:	29,7	26,6	25,5	32,3	28,4	28,3	26,6	31,1	29,6	28,2
6	:	34,8	32,5	37,9	39,1	38,4	33,6	38,8	37,9	36,0	30,6
7	:	27,3	19,5	18,4	29,0	26,3	23,8	20,5	26,4	24,8	22,7

$\bar{x}$	:	30,1	27,3	27,3	34,7	31,3	29,2	29,4	31,0	29,4	27,7
s_x	:	+2,5	+4,2	+6,5	+5,1	+4,3	+3,4	+5,5	+4,5	+4,5	+4,6

Tab. 4: Meßwerte des Base-excess (BE) in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mval/l)

Versuchsnr.:

1	:	-	3,3	-	4,1	-	7,3	-	12,0	-	11,0	-	11,2	-	11,2	-	9,3	-	5,8	-	5,9
2	:	+	0,8	-	0,4	-	3,6	-	9,7	-	9,6	-	10,5	-	10,2	-	5,3	-	5,8	-	4,2
3	:	-	3,5	-	6,3	-	9,9	-	10,0	-	9,9	-	10,2	-	10,9	-	10,0	-	10,0	-	9,2
4	:	-	3,8	-	5,9	-	7,2	-	12,0	-	12,4	-	12,4	-	9,6	-	9,9	-	9,4	-	3,5
5	:	-	0,4	-	5,1	-	7,2	-	12,3	-	12,0	-	13,5	-	7,8	-	8,7	-	7,8	-	7,5
6	:	+	1,1	-	0,9	-	5,0	-	8,7	-	9,1	-	10,4	-	7,0	-	6,3	-	6,1	-	6,5
7	:	-	4,0	-	10,1	-	13,0	-	17,4	-	17,9	-	18,4	-	17,2	-	18,6	-	18,3	-	17,9

$\bar{x}$	:	-	1,9	-	4,7	-	7,6	-	11,7	-	11,7	-	12,4	-	10,6	-	9,7	-	9,0	-	7,8
s_x	:	±	2,3	±	3,3	±	3,1	±	2,9	±	3,0	±	2,9	±	3,3	±	4,7	±	4,4	±	4,8

Tab. 5: Meßwerte des Standardbikarbonates in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen $S_{\bar{x}}$ (in mval/l)

Versuchsnr.:												
1	:	21,6	20,9	18,4	14,8	15,6	15,4	15,4	16,8	19,5	19,4	
2	:	25,1	24,0	21,3	16,5	16,5	15,8	16,1	19,9	19,5	20,8	
3	:	21,4	19,2	16,4	16,5	16,4	16,1	15,6	16,3	16,3	17,0	
4	:	21,2	19,5	18,5	14,7	14,5	14,5	16,7	16,3	16,7	21,4	
5	:	24,0	20,1	18,5	14,5	14,8	13,7	18,0	17,2	18,0	18,2	
6	:	25,4	23,6	20,2	17,3	16,9	15,9	18,6	19,1	19,2	19,0	
7	:	21,0	16,0	13,8	10,8	10,4	10,0	11,4	10,3	10,5	10,7	
$\bar{x}$	:	22,8	20,5	18,2	15,0	15,0	14,5	16,0	16,6	17,1	18,1	
$S_{\bar{x}}$	:	$\pm 2,0$	$\pm 2,7$	$\pm 2,5$	$\pm 2,2$	$\pm 2,2$	$\pm 2,2$	$\pm 2,3$	$\pm 3,1$	$\pm 3,2$	$\pm 3,6$	

Tab. -6: Meßwerte des O_2 -Partialdruckes in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1	: 99,5	103,9	107,7	86,2	99,5	104,3	104,7	107,3	102,0	109,8
2	: 93,0	100,0	100,3	96,0	99,0	106,7	104,8	96,7	92,7	100,5
3	: 96,3	101,8	97,0	90,2	101,8	101,6	97,5	89,3	111,3	107,4
4	: 101,2	106,5	114,9	68,3	97,1	101,1	103,8	89,8	95,1	98,4
5	: 94,5	112,9	110,1	96,4	108,5	109,6	97,5	89,6	97,1	98,5
6	: 98,5	101,5	100,0	101,7	105,1	117,0	83,2	86,5	94,2	101,2
7	: 90,9	81,6	90,7	86,0	85,7	89,9	89,2	82,6	92,1	88,4

$\bar{x}$	: 96,3	101,2	103,0	89,3	99,5	104,3	97,2	91,7	97,8	100,6
s_x	: +3,5	+9,7	+9,5	+10,9	+7,2	+8,4	+8,3	+8,1	+6,8	+6,8

Tab. 7: Meßwerte der Sauerstoffsättigung in den Einzelversuchen mit den entsprechenden Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in %)

Vercushsnr.:

1	:	97,1	97,3	97,6	93,3	95,6	96,2	96,2	97,1	97,3	97,8
2	:	96,8	97,3	97,1	95,2	95,6	96,5	96,2	96,5	95,9	97,1
3	:	96,8	97,1	94,5	95,6	96,2	96,2	95,6	94,5	97,1	96,8
4	:	96,8	97,3	97,6	86,6	94,5	95,2	96,2	94,1	95,2	96,5
5	:	97,1	97,8	97,3	94,9	96,5	96,2	96,5	94,9	96,2	96,5
6	:	97,1	97,3	96,2	95,6	95,9	96,8	93,7	94,5	96,2	96,5
7	:	96,5	86,0	83,4	88,9	88,9	90,5	93,7	87,2	91,0	90,5

$\bar{x}$	:	96,9	95,7	94,8	92,9	94,7	95,4	95,4	94,1	95,5	96,0
s_x	:	+0,02	+4,3	+5,2	+3,7	+2,7	+2,2	+1,1	+3,3	+2,1	+2,5

Tab. 8: Meßwerte der Herzfrequenz in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in Schlägen pro Minute)

Versuchsnr.:

1	: 300	190	188	216	210	230	230	260	264	270	270	280	268	286
2	: 240	240	225	215	200	200	210	220	260	250	270	260	260	250
3	: 274	256	260	260	256	268	368	360	300	292	292	280	280	280
4	: 260	180	160	168	168	168	192	220	248	240	240	248	248	250
5	: 270	215	200	220	190	230	230	240	270	260	260	260	260	264
6	: 280	270	270	250	236	244	240	256	280	276	264	264	276	270
7	: 250	250	260	230	230	230	230	240	260	270	260	248	260	260

$\bar{x}$	: 268	229	223	223	213	224	229	242	271	266	265	261	265	266
s_x	: +20	+34	+42	+30	+30	+32	+24	+17	+17	+17	+16	+11	+8,5	+14

Tab. 9: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Einzelversuchen
mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1:110/85	35/26	57/40	55/39	60/40	60/44	115/90	102/77	85/58	100/66	100/66	101/79
2:102/88	85/51	94/71	57/37	61/39	85/60	101/91	100/83	69/50	87/59	100/76	102/79
3:107/83	73/59	78/61	55/37	73/51	81/52	112/81	101/76	85/59	95/68	98/67	98/61
4:116/83	55/40	63/47	58/40	50/35	70/47	111/84	110/76	89/58	103/74	100/68	96/63
5:121/92	66/45	63/42	46/30	38/26	45/29	113/84	100/66	66/47	95/63	88/57	87/58
6:148/100	62/36	72/38	52/33	52/31	52/31	110/79	128/83	86/55	109/72	107/69	100/72
7:130/87	58/35	60/35	43/27	51/30	46/30	138/96	105/69	62/41	103/65	97/61	99/60

x 119/88 62/42 70/48 52/35 55/36 63/42 114/86 107/76 77/53 99/68 99/68 98/68

Tab.10: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Einzelversuchen während der 1.-Ketamingabe mit dne entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ (in mm Hg)

Versuchsnr.:	0 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg
1	57/40	58/43	65/48	70/55	63/45	55/39
2	94/71	96/71	83/52	63/39	58/38	57/37
3	78/61	79/58	76/56	61/39	56/37	55/37
4	63/47	68/50	67/49	72/52	62/42	58/40
5	63/42	71/47	60/38	55/53	50/33	46/30
6	72/38	71/38	72/41	83/48	65/40	52/33
7	60/35	62/35	57/35	47/30	43/27	43/27
$\bar{x}$	70/48	72/49	69/46	64/42	57/38	52/35

1

Tab. 11: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Einzelversuchen während der 2. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten x (in mmHg)

Vers.Nr.	0 mg	5mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	35mg	40 mg	45 mg
Vers.Nr.	0 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	35 mg	40 mg	45 mg
1 :	102/77	102/78	103/81	100/81	103/79	103/83	103/84	102/85	98/68	85/58
2 :	100/83	100/83	100/83	100/83	91/58	83/51	79/50	71/47	69/50	69/50
3 :	101/76	98/72	106/79	106/78	104/77	98/68	89/62	89/63	89/63	85/59
4 :	110/76	113/82	116/82	112/79	112/79	113/79	95/73	89/61	89/60	89/58
5 :	100/66	97/63	100/71	92/66	82/54	71/47	63/45	65/45	66/45	66/47
6 :	128/83	128/83	138/86	138/90	115/72	104/65	93/59	86/55	86/55	86/55
7 :	105/69	105/68	95/57	92/54	90/55	84/51	82/54	73/45	74/49	62/41
x :	107/76	112/76	108/77	106/76	106/68	94/64	86/60	82/57	83/56	77/53

Tab. 12: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1	:	97,5	30,5	48,5	47,0	50,0	52,0	102,5	89,5	71,5	83,0	84,5	90,0
2	:	95,0	68,0	82,5	47,0	50,0	72,5	96,0	91,5	59,5	88,0	88,0	90,5
3	:	95,0	66,0	69,5	46,0	62,0	66,5	96,5	88,5	7,20	81,5	82,5	79,5
4	:	99,5	47,5	55,0	46,0	42,0	58,5	97,5	93,0	73,5	88,5	84,0	79,5
5	:	106,5	55,5	52,5	38,0	32,0	37,5	98,5	83,0	56,5	79,0	79,0	72,5
6	:	124,0	49,0	55,0	42,5	41,5	41,5	94,5	105,5	70,5	90,5	88,0	86,0
7	:	108,5	46,5	47,5	35,0	40,5	38,0	117,0	87,00	51,5	84,0	79,0	79,5

$\bar{x}$	:	103,5	52,0	59,0	43,5	45,5	52,5	100,0	91,5	65,0	85,0	83,5	82,5
s_x	:	+10,4	+12,8	+12,8	+5,3	+9,6	+14,1	+7,8	+7,1	+8,9	+4,2	+3,7	+6,6

Tab. 13: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Einzelversuchen während der

1. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:	0 mg	5 mg	10mg	15mg	20mg	25mg
1	: 48,5	50,5	56,5	62,5	52,5	47,0
2	: 82,5	83,5	67,5	51,0	48,5	47,0
3	: 69,5	68,5	66,0	50,0	46,5	46,0
4	: 55,0	59,0	58,0	62,0	52,0	49,0
5	: 52,5	59,0	49,0	44,0	41,5	38,0
6	: 55,0	54,5	56,5	65,5	52,5	42,5
7	: 47,5	48,5	46,0	38,5	35,0	35,0

$\bar{x}$	: 59,0	60,5	57,5	53,0	47,5	43,5
s_x	: +12,8	+12,1	+8,0	+10,3	+6,7	+5,3

Tab. 14: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Einzelversuchen während der 2. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:	0 mg	5mg	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
1	: 89,5	90,0	92,0	90,5	91,0	93,0	93,5	93,5	83,0	71,5
2	: 91,5	91,5	91,5	91,5	74,5	67,0	64,5	59,0	59,5	59,5
3	: 88,5	85,0	92,5	92,0	90,5	83,0	75,5	76,0	75,5	72,0
4	: 93,0	97,5	99,0	95,5	95,5	97,0	79,0	75,0	74,5	73,5
5	: 83,0	80,0	85,5	79,0	68,0	59,0	54,0	55,0	55,5	56,5
6	: 105,5	105,5	112,0	114,0	93,5	84,5	76,0	70,5	70,5	70,5
7	: 87,0	86,5	76,0	73,0	72,5	67,5	68,0	59,0	61,5	51,5
$\bar{x}$	: 91,5	94,0	12,5	91,0	87,0	79,0	73,0	69,5	69,0	65,0
s_x	: $\bar{+7,1}$	$\bar{+9,1}$	$\bar{+11,1}$	$\bar{+13,0}$	$\bar{+12,0}$	$\bar{+14,4}$	$\bar{+12,5}$	$\bar{+10,8}$	$\bar{+10,0}$	$\bar{+8,9}$

Tab. 15: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Einzelversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1	:	25	9	16	16	20	16	25	25	27	34	31	22
2	:	14	34	23	20	22	25	10	17	19	24	24	23
3	:	24	14	17	18	22	29	31	25	36	27	31	37
4	:	33	15	16	18	15	23	27	34	31	27	32	33
5	:	29	21	21	16	12	16	29	34	19	32	31	29
6	:	48	26	34	19	21	21	31	45	31	37	38	28
7	:	43	23	25	16	21	16	42	36	21	38	36	39

$\bar{x}$	:	31	20	22	17	19	19	28	31	24	31	32	30
s_x	:	$\underline{+11,3}$	$\underline{+8,4}$	$\underline{+6,5}$	$\underline{+1,7}$	$\underline{+3,9}$	$\underline{+7,9}$	$\underline{+9,6}$	$\underline{+9,2}$	$\underline{+7,2}$	$\underline{+5,4}$	$\underline{+4,6}$	$\underline{+6,6}$

Tab. 16: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Einzelversuchen während der 1. Ketamingabe
mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen
 s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:	0mg	5mg	10mg	15mg	20mg	25mg
1	: 16	15	17	15	18	16
2	: 23	25	31	24	19	20
3	: 17	21	20	22	19	18
4	: 16	18	18	20	20	18
5	: 21	24	22	22	17	16
6	: 34	33	31	35	25	19
7	: 25	27	22	17	16	16

$\bar{x}$	:	22	23	23	22	19	17
s_x	:	<u>+6,5</u>	<u>+6,0</u>	<u>+5,9</u>	<u>+6,8</u>	<u>+2,9</u>	<u>+ 1,7</u>

Tab. 17: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Einzelversuchen während der 1. Ketamingabe
mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen
 s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:	0mg	5mg	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
1	:	25	24	22	19	24	20	19	17	27
2	:	17	17	17	17	33	32	29	24	19
3	:	25	26	27	28	27	30	27	26	26
4	:	34	31	34	33	33	32	32	28	31
5	:	34	34	29	26	28	24	18	20	19
6	:	45	45	52	48	43	39	34	31	31
7	:	36	37	38	38	35	33	32	28	21
$\bar{x}$	:	31	36	31	30	38	30	26	25	25
s_x	:	$\pm 9,2$	$\pm 11,0$	$\pm 11,5$	$\pm 10,9$	$\pm 9,1$	$\pm 6,25$	$\pm 6,6$	$\pm 4,9$	$\pm 4,5$
										$\pm 5,2$

Tab. 18: Meßwerte des pH in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x

Versuchsnr.

1. Versuch	7,402	7,432	7,332	7,320	7,294	7,288	7,294	7,313	7,343	7,367
2. Versuch	7,316	7,292	7,276	7,281	7,260	7,260	7,350	7,382	7,405	7,419
3. Versuch	7,196	7,166	7,124	7,090	7,053	7,013	7,023	7,058	7,077	7,106
4. Versuch	7,373	7,377	7,315	7,298	7,287	7,289	7,281	7,299	7,307	7,325
5. Versuch	7,332	7,307	7,256	7,251	7,228	7,215	7,285	7,310	7,252	7,364
6. Versuch	7,267	7,267	7,228	7,213	7,194	7,185	7,170	7,214	7,238	7,280
7. Versuch	7,240	7,229	7,179	7,161	7,149	7,130	7,161	7,196	7,218	7,259
x	7,304	7,228	7,243	7,231	7,210	7,197	7,223	7,253	7,277	7,303
s_x	$\pm 0,074$	$\pm 0,115$	$\pm 0,074$	$\pm 0,077$	$\pm 0,086$	$\pm 0,100$	$\pm 0,110$	$\pm 0,107$	$\pm 0,105$	$\pm 0,103$

Tab. 20: Meßwerte des CO₂-Partialdruckes in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichung (in mmHg).

Versuchsnr.

1. Versuch	29,8	19,4	19,2	20,0	19,1	18,0	20,3	20,0	19,8	19,7
2. Versuch	26,6	21,5	17,0	17,5	19,4	19,1	21,3	21,5	21,1	21,4
3. Versuch	23,2	19,0	14,2	13,0	12,3	12,3	17,2	16,3	16,7	16,4
4. Versuch	32,3	26,3	24,8	24,5	24,9	25,3	27,0	26,5	26,2	26,0
5. Versuch	33,3	27,7	18,6	17,9	18,7	18,6	20,9	22,2	21,4	23,6
6. Versuch	30,4	23,3	18,8	17,6	26,8	15,3	22,2	21,8	22,0	22,8
7. Versuch	25,4	19,0	18,8	18,8	18,5	18,4	24,7	21,7	22,3	21,9
$\bar{x}$	27,2	22,0	18,8	18,5	18,5	18,1	21,9	21,4	21,4	21,7
s_x	$\pm 4,1$	$\pm 3,0$	$\pm 3,2$	$\pm 3,4$	$\pm 3,8$	$\pm 4,0$	$\pm 3,2$	$\pm 3,0$	$\pm 2,9$	$\pm 3,0$

Tab. 21: Meßwerte des Base excess in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mval/l)

Versuchsnr.

1. Versuch	- 5,1	- 9,3	-13,9	-14,0	-15,5	-16,2	-14,9	-14,2	-13,0	-12,0
2. Versuch	-11,2	-14,4	-16,8	-16,6	-16,7	-16,8	-11,9	-10,1	- 9,1	- 8,3
3. Versuch	-18,2	-22,4	-23,7	-25,1	-26,5	-27,6	-26,4	-25,6	-24,8	-23,8
4. Versuch	- 5,4	- 8,1	-12,0	-13,0	-13,3	-13,0	-12,8	-12,1	-11,8	-10,9
5. Versuch	- 7,4	-12,4	-17,2	-17,6	-18,3	-18,9	-15,0	-13,2	-11,6	- 9,9
6. Versuch	-12,4	-14,9	-18,3	-19,3	-18,9	-21,2	-20,0	-18,0	-16,8	-14,5
7. Versuch	-15,4	-18,1	-20,1	-20,8	-21,2	-21,9	-19,3	-18,5	-17,5	-15,8
$\bar{x}$	-10,7	-14,1	-17,3	-18,1	-18,7	-19,4	-17,2	-16,0	-14,9	-13,6
s_x	<u>+5,0</u>	<u>+5,0</u>	<u>+3,9</u>	<u>+4,1</u>	<u>+4,3</u>	<u>+4,7</u>	<u>+5,1</u>	<u>+5,2</u>	<u>+5,3</u>	<u>+ 5,2</u>

Tab. 22: Meßwerte des Standardbikarbonats in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mval/l)

Versuchsnr.

1. Versuch	20,0	16,8	13,4	13,4	12,4	11,9	12,9	13,5	14,2	14,9
2. Versuch	15,6	13,4	11,8	12,0	11,8	11,7	15,1	16,5	17,2	17,8
3. Versuch	11,2	8,6	7,9	7,1	6,3	5,6	6,5	7,1	7,5	8,1
4. Versuch	19,9	17,9	15,0	14,3	14,1	14,3	14,6	15,1	15,3	15,9
5. Versuch	18,4	14,8	11,7	11,4	10,9	10,6	13,3	14,4	15,4	16,0
6. Versuch	15,1	13,3	11,1	10,6	9,9	9,4	10,6	11,6	12,3	13,7
7. Versuch	12,9	10,9	9,7	9,2	8,9	8,4	10,6	10,8	11,4	12,5
$\bar{x}$	16,2	13,7	11,5	11,1	10,6	10,3	12,0	12,7	13,4	14,1
s_x	+3,2	+3,2	+2,3	+2,3	+2,6	+2,8	+3,0	+3,0	+3,2	+3,2

Tab. 23: Meßwerte des O_2 -Partialdruckes in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg) .

Versuchsnr.

1. Versuch	77,7	108,0	146,1	106,5	110,6	123,0	110,8	103,3	106,5	102,4
2. Versuch	92,8	106,3	118,0	115,4	107,9	112,2	102,2	100,7	103,5	98,2
3. Versuch	98,0	110,5	114,3	122,4	116,9	116,7	116,1	116,4	116,6	115,8
4. Versuch	93,0	102,8	102,6	101,5	104,6	103,8	100,8	98,5	105,1	101,5
5. Versuch	83,6	101,5	112,8	109,8	107,0	107,8	98,6	99,7	99,7	96,0
6. Versuch	93,6	101,1	106,7	108,2	111,8	117,1	108,2	108,2	104,9	109,2
7. Versuch	99,4	109,0	108,3	107,0	114,0	112,0	115,3	111,5	103,1	102,6
$\bar{x}$	91,2	105,6	114,1	110,1	110,4	113,2	107,4	105,5	105,6	103,7
s_x	+7,8	+3,8	+11,0	+7,1	+4,3	+6,5	+7,1	+6,8	+6,4	+6,6

Tab. 24: Meßwerte der O_2 -Sättigung in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in %)

Versuchsnr.

1. Versuch	94,1	97,6	99,0	96,5	96,5	97,3	96,8	96,2	96,8	96,8
2. Versuch	95,2	96,2	97,1	96,8	96,2	96,5	96,5	96,8	97,1	96,8
3. Versuch	94,1	94,9	95,2	95,6	94,5	94,1	94,1	94,5	94,9	95,2
4. Versuch	95,9	96,8	96,2	95,9	96,2	96,2	95,6	95,6	96,2	96,2
5. Versuch	94,1	95,9	96,5	96,2	95,6	95,6	95,6	95,9	96,2	96,2
6. Versuch	94,9	95,6	95,6	95,6	95,9	96,2	95,2	95,6	95,6	96,5
7. Versuch	95,2	95,9	95,2	94,9	95,6	94,9	95,6	95,9	95,2	95,6
$\bar{x}$	94,8	96,0	96,4	95,9	95,8	95,8	95,6	95,8	96,0	96,2
s_x	$\pm 0,7$	$\pm 0,9$	$\pm 1,3$	$\pm 0,6$	$\pm 0,7$	$\pm 1,1$	$\pm 0,9$	$\pm 0,7$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$

Tab. 25: Meßwerte der Herzfrequenz in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in Schlägen/pro Minute)

Versuchsnr.

1. Versuch	240	240	240	240	245	250	250	240	240	240	240	240	240	240	240	240
2. Versuch	240	230	235	235	245	245	240	235	235	235	235	235	240	240	240	240
3. Versuch	240	250	240	240	240	240	235	230	235	235	235	235	235	230	235	235
4. Versuch	250	240	240	240	235	240	230	230	240	240	240	240	240	240	240	240
5. Versuch	240	220	220	220	230	230	225	240	240	240	240	240	240	245	245	245
6. Versuch	250	250	250	250	295	230	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240
7. Versuch	250	240	240	240	245	245	240	235	235	235	235	235	235	240	240	240
$\bar{x}$	245	239	238	238	241	242	236	238	238	238	238	238	239	239	240	240
s_x	+5,4	+11,6	+9,1	+9,1	+6,1	+7,6	+8,5	+2,7	+2,7	+2,7	+2,7	+2,7	+2,5	+4,5	+2,9	+2,9

Tab. 26: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten x (in mm Hg).

Versuchsnr.:	1	2	3	4	5	6	7	x
	100/ 70	113/ 73	108/ 54	148/ 93	154/104	152/100	150/ 83	134/82
	42/25	38/23	48/30	52/35	43/25	46/26	41/19	44/26
	70/45	48/25	63/38	52/32	86/43	85/45	74/32	68/37
	80/40	53/28	63/38	59/39	92/43	85/45	82/33	74/38
	75/45	55/30	62/44	100/59	100/54	45/48	93/37	81/45
	80/45	56/33	60/38	100/59	107/50	81/44	98/41	83/44
	100/60	95/65	75/53	130/89	136/93	126/81	150/74	116/74
	100/60	100/68	75/48	141/87	146/89	137/96	157/89	122/74
	100/60	100/68	75/48	141/87	146/89	137/96	157/89	122/77
	100/60	97/68	75/48	141/88	145/84	137/93	157/89	122/76
	100/70	100/65	75/45	141/78	143/82	137/93	156/85	122/75
	100/70	100/65	70/44	144/85	144/82	137/89	156/78	122/73

Tabelle 27: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Kontrollversuchen zum analogen Zeitraum der 1. Ketamingabe mit den entsprechenden Mittelwerten x (in mm Hg).

Versuchsnr.

1	:	70/45	80/40	80/40	80/45	80/40	80/40
2	:	48/25	48/25	50/28	50/28	53/28	53/28
3	:	68/38	68/38	68/38	68/38	68/38	68/38
4	:	52/32	52/32	55/33	56/35	57/37	59/39
5	:	86/43	84/43	86/43	91/43	93/43	93/43
6	:	85/45	85/45	85/45	85/45	85/45	85/45
7	:	74/32	74/32	76/32	81/33	82/33	82/33
x	:	68/37	70/36	71/37	72/38	73/38	74/38

Tabelle 28: Meßwerte des systolischen und diastolischen Druckes in den Kontrollversuchen während des analogen Zeitraumes der 2. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ (in mm Hg).

<u>Versuchsnr.:</u>		unverändert während Meßzeitraum
1	: 100/60	100/60
2	: 100/68	100/68
3	: 75/48	75/48
4	: 141/87	141/87
5	: 146/89	146/89
6	: 137/96	137/96
7	: 157/89	157/89
$\bar{x}$	: 122/77	122/77

Tabelle 29: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1	:	90,0	35,0	52,5	60,0	60,0	62,5	80,0	80,0	80,0	80,0	85,0	85,0
2	:	93,0	30,5	36,5	40,5	42,5	44,5	80,0	84,0	84,0	82,5	82,5	82,5
3	:	81,0	39,0	50,5	50,5	53,0	49,0	64,0	61,5	61,5	62,5	60,0	57,0
4	:	120,5	43,5	42,0	49,0	79,5	79,5	109,5	114,0	114,0	114,5	113,0	114,5
5	:	129,0	34,0	64,5	68,0	77,0	78,5	114,5	117,5	117,5	114,5	112,5	113,0
6	:	126,0	36,0	65,0	65,0	66,5	62,5	103,5	116,5	116,5	115,0	115,0	113,0
7	:	116,5	30,0	53,0	57,5	65,0	69,5	112,0	123,0	123,0	121,0	120,5	117,0

$\bar{x}$	:	108,0	35,5	52,0	56,0	63,5	64,0	95,0	99,5	99,5	98,5	98,5	97,5
s_x	:	+19,5	+4,7	+10,6	+9,0	+12,3	+12,0	+18,2	+23,9	+23,9	+23,3	+22,7	+23,0

Tabelle 30: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Kontrollversuchen während des analogen Zeitraumes der 1. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mm Hg)

Versuchsnr.:

1 :	52,5	60,0	60,0	62,5	60,0	60,0
2 :	36,5	36,5	39,0	39,0	40,5	40,5
3 :	50,5	50,5	50,5	50,5	50,5	50,5
4 :	42,0	42,0	44,0	45,5	47,0	49,0
5 :	64,5	64,5	64,5	67,0	68,0	68,0
6 :	65,0	65,0	65,0	65,0	65,0	65,0
7 :	53,0	53,0	54,0	57,0	57,5	57,5

$\bar{x}$:	52,0	53,0	54,0	55,0	55,5	56,0
s_x :	<u>+10,6</u>	<u>+11,0</u>	<u>+10,0</u>	<u>+ 9,8</u>	<u>+9,9</u>	<u>+9,0</u>

Tabelle 31: Meßwerte des arteriellen Mitteldruckes in den Kontrollversuchen während des analogen Zeitraumes der 2. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

<u>Versuchsnr.:</u>	unverändert während Meßzeitraum
1 : 80,0	80,0
2 : 89,0	89,0
3 : 61,5	61,5
4 : 114,0	114,0
5 : 117,5	117,0
6 : 116,5	116,0
7 : 123,0	123,0
$\bar{x}$: 99,5	99,5
s_x : +23,9	+23,9

Tabelle 32: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Kontrollversuchen mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg)

Versuchsnr.:

1 :	40	20	25	40	30	35	40	40	40	30	30
2 :	40	15	23	25	25	23	30	32	29	35	35
3 :	54	18	25	25	18	22	22	27	27	30	26
4 :	55	20	20	20	41	41	41	54	54	53	59
5 :	50	30	43	50	46	57	43	57	61	61	62
6 :	52	30	40	40	37	37	45	41	44	44	48
7 :	67	35	42	49	56	57	76	68	72	71	78

$\bar{x}$:	51	26	31	36	36	39	42	46	46	47	48
s_x :	+9,4	+6,9	+10,0	+12,2	+13,0	+14,2	+16,9	+14,7	+16,5	+14,7	+19,1

Tabelle 33: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Kontrollversuchen während des analogen Zeitraumes der 1. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg).

Vercushsnr.:

1	:	25	40	40	35	40	40
2	:	23	23	22	22	25	25
3	:	25	25	25	25	25	25
4	:	20	20	22	21	20	20
5	:	43	43	43	48	50	50
6	:	40	40	40	40	40	40
7	:	42	42	44	48	49	49

$\bar{x}$	:	31	34	34	34	35	36
s_x	:	$\pm 10,0$	$\pm 10,1$	$\pm 10,2$	$\pm 11,7$	$\pm 12,2$	$\pm 12,2$

Tabelle 34: Meßwerte der Blutdruckamplitude in den Kontrollversuchen während des analogen Zeitraumes der 2. Ketamingabe mit den entsprechenden arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s_x (in mmHg).

Versuchsnr.:

unverändert während Meßzeitraum

1	:	40	40
2	:	32	32
3	:	27	27
4	:	54	54
5	:	57	57
6	:	41	41
7	:	68	68

$\bar{x}$:

46

s_x :

+14,7

B. Literaturverzeichnis:

1. AHNEFELD, F.W., HAUG,H., ISRANG,H.H.:
Ketamin im Katastrophenfall
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hersg.)
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69
Ketamin, Springer-Verlag, 437 (1973)
2. AKAMATSU,T.J., BONICA,J.J., REHMET,R.,
ENG,M., KELAND,K.:
Experience with the use of Ketamine for
Parturition: Primary Anesthetic for Vaginal
Delivery.
Anaesth.Analg.Curr.Res. 53, 284 (1974)
3. AUSTIN, T.R., TAMLYN, R.S.P.:
Ketamine: A revolutionary Anaesthetic Agent for
the Battle Casualty
J.Royal Army Med.Corps 118, 1 (1972)
4. BAGEANT,I.E., PETTY,W.C.:
Ketamine and the Oxyhemoglobin Dissociation
Curve
Anaesth. Analg.Curr. 52,905, (1974)
5. BARCLAY,A., HOULTON,P.C., DOWNING,J.W.:
Total intravenous anaesthesia: a technique using
Flunitrazepam, Ketamine, muscle relaxants and
controlled ventilation of the lung.
Anaesthesia 35, 287 (1980)
6. BENKE,A., UNGER,W.:
Psychische und vestibuläre Effekte von Ketamin
In: H.Kreuscher (Hersg.): Ketamine, Anaesthesio-
logie und Wiederbelebung, Bd.40, Springer-Verlag
167 (1969)
7. BIDWAY,A.V., STANLEY,Th.H., GRAVES,C.L., KAWA-
MURA,R., SENTKER,C.R.:
The Effects of Ketamine on Cardiovascular Dyna-
mics During Halothane and Enflurane Anaesthesia
Anaesth.Analg.Curr.Res. 54, 588 (1975)
8. BIHLER,H.:
Nierenfunktion unter Ketamin beim alten Patienten
in: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hersg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Bd. 69 Springer-Verlag, 413 (1973)
9. BJARNESSEN,W., CORSEN,G.:
CI-581: A new Non-Barbiturate Short-Acting Anes-
thetic for Surgery in Burns.
Michigan Medicine, Feb. 1967, 172

10. BÖHMERT, F., HENSCHER, W. F.:
Klinische Beobachtungen mit Ketamine unter
besonderer Berücksichtigung von Kreislauf
und Atmung
In: H. Kreuscher, Ketamine, Anaesthesiologie und
Wiederbelebung, Bd. 40, Springer-Verlag, 93
(1969)
11. BOVILL, J. G., CLARKE, R. S. J., DUNDEE, J. W.,
PANOFIT, S. K., MOORE, J.:
Clinical Studies of Induction Agents:
XXXVIII: Effekt of Premedicants and Supple-
ments on Ketamine Anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 43:600 (1971)
12. BOVILL, J. G., DUNDEE, J. W.:
Alterations in Response to Somatic Pain Asso-
ciated with Anaesthesia XX: Ketamine.
Brit. J. med. 43:496 (1971)
13. BRAUN, U., HENSEL, I., KETTLER, D., LOHR, B.:
Der Einfluß von Methoxyflurane, Halothane,
Dipirritamide, Barbiturat und Ketamine auf den
Gesamtsauerstoffverbrauch des Hundes.
Anaesthesist 20:369 (1971)
14. BREUKING, E., ALTEMEYER, K.-H., DICK, W.:
Droperidol-Ketamin Untersuchungen zur intra-
venösen Narkose für periphere Eingriffe im
Kindesalter
Anaesthesist 30:107 (1981)
15. BRÜCKNER, J. B., PATSCHKE, D., REINECKE, A.,
TARNOW, J.:
Untersuchungen zur Wirkung von Ketamin im
experimentellem hämorrhagischem Schock
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Springer-Verlag, 69:99 (1973)
16. CHANG, T., DILL, W. A., GLATZKO, A. J.:
Metabolic Disposition of 2-Co-chlorphenyll -2-
methylamino-cyclohexanone:HCl (CI-581) in
Laboratory Animals and in Man.
Fed. Proc. 24:268 (1965)
17. CHASAPAKIS, G., KEKIS, N., SAKKALIS, C.,
KOLIOS, D.:
Use of Ketamine and Pancuronium for Anaesthesia
for Patients in haemorrhagic Shock.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 52:282 (1973)
18. CHEN, G.:
Evaluation of Phenylcyclidine-Type Cataleptic
Activity
Arch. int. Pharmacodyn. 157:193 (1965)

19. CHEN, G.:
The Pharmacology of Ketamine:
In: H. Kreuscher (Hrsg.): Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer-Verlag
40:1 (1969)
20. CHODOFF, P., STELLA, J.G.:
Use of CI-581, a phenylcyclidine derivate for
obstetric anaesthesia
Anaesth. Analg. Curr. Res. 45:527 (1966)
21. CHÜDEN, H.G.:
Klinische Erfahrungen mit Ketamine bei der
Adenotonsillektomie
Anaesthesist 20:155 (1971)
22. COPPEL, D.L., BOVILL, J.G., DUNDEE, J.W.:
The Taming of Ketamine
Anaesthesia 28:293 (1973)
23. CORRSSEN, G.:
Recent Developments in the Anaesthetic Management of Burned Patients
J. Trauma 7:152 (1967)
24. CORRSSEN, G.:
Diskussionsbeitrag in:
H. Kreuscher, Ketamine, Anaesthesiologie und
Wiederbelebung
Springer-Verlag 40:23 (1969)
25. CORRSSEN, G., DOMINO, E.F.:
Dissociative Anaesthesia: Further Pharmacologic
Studies and First Clinical Experience with the
Phenylcyclidine Derivate CI-581
Anaesth. Analg. Curr. Res. 45:29 (1966)
26. CORRSSEN, G., DOMINO, E.F., BREE, N.L.:
Electroencephalographic Effects of Ketamine
Anaesthesia in Children
Anaesth. Analg. Curr. Res. 48:426 (1969)
27. CORRSSEN, G., GUTIEREZ, J., REVES, J.G., HUBER, F.C.:
Ketamine and the Anaesthetic Management of
Asthmatic Patients.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 51:588 (1972)
28. CORRSSEN, G., LITTLE, S.C., TAWAKOLI, M.:
Ketamine and Epilepsy
Anaesth. Analg. Curr. Res. 53:319 (1974)
29. CORRSSEN, G., MIYASAKA, M., DOMINO, E.F.:
Changing Concepts in Pain Control During
Surgery: Dissociative Anaesthesia with CI-518
Anaesth. Analg. Curr. Res. 47:746 (1968)

30. CORRSSEN,G., MIYASAKA,M., DOMINO,E.F.:
Dissociative Anaesthesia and Ketamine
In: H.Kreuscher (Hrsg) Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 40:64 (1969)
31. CORRSSEN,G., OGET,S.:
Dissociative Anaesthesia for the Severly Burned Child
Anaesth.Analg.Curr.Res. 50:95 (1971)
32. CRUSIUS,H.G.:
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer post-narkotischer Träume und Angstzustände mit motorischer Unruhe nach dissoziativer Anaesthe-sie mit Ketamine.
Anaesthesist 20:157 (1971)
33. DARBINYAN,T.M.:
The Method of Prevention of Mental Disorders after intravenous Ketamine Anaesthesia
In: Gemperle,M., Kreuscher,H., Langrehr,D. (Hrsg.), Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Springer-Verlag, 69:256 (1973)
34. DETRAJTIS,B., SZAPPANYOS,G., ETIENNE,A., GEMPERLE,M., RIFAT,K.:
Ketamine in open Heart Surgery.
In: Gemperle,M., Kreuscher,H., Langrehr,D (Hrsg.), ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:371 (1973)
35. DICK,W., JONATHAN,W.D., MILEWSKI,P., TRAUB,E.:
Untersuchungen zum Verhalten des Uterustonus unter der Geburt während der Ketamin-Anaesthe-sie. In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr: Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:285 (1973)
36. DICK,W., KNOCH,E., TRAUB,E., MILEWSKI,P., SPECHT,J.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Anwendung von Ketamin in der geburtshilflichen Anaesthe-sie
Anaesthesist 25:83 (1976)
37. DILL,W.A., CHOCOT,C., CHANG,T., GLATZKO,A.J.:
Determination of Ketamine in Blood Plasma
Anaesthesiology 1:73 (1971)
38. DOMINO,E.F., CHODOFF,P., CORRSSEN,G.:
Human Pharmacology of CI-581. A new intravenous Agent Chemically Related to Phenylcyclidine
Fed.Proc. 24:268 (1965)

39. DOWDY, E.G., KAYA, K.:
Studies of the Mechanism of Cardiovascular Responses
to CI-581.
Anaesthesiology 29:931 (1968)
40. DUNDEE, J.W., FEE, J.P.E., MOORE, J., McILLROY, P.D.A.,
WILSON, D.B.:
Changes in Serum Enzyme Levels following Ketamine
Infusions
Anaesthesia 35:12 (1980)
41. ERDMANN, W., FREY, R., PARTHENIADES, E., SEHHATI, G.:
Ketamine als Praemedikations- und Einleitungs-
anaesthetikum, Erfahrungen bei hals-nasen-ohrenärzt-
lichen Eingriffen an Kindern.
Anaesthesist 21:209 (1972)
42. FESSL-ALEMANY, E., CLAR, H.E.C., GOBIET, W.:
Untersuchungen der intrakraniellen Druckverhältnisse
des Kaninchens unter Ketamin
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebungs-
Springer-Verlag, 69:214 (1973)
43. FISCHER, K.:
Die Wirkung von Ketamine auf den Herzmuskel
Anaesth.Inf. 12:187 (1971)
44. FISCHER, K.:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen
zum Einfluß verschiedener Narkotika auf das Herz
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebungs-
Springer-Verlag, 69:11 (1973)
45. FISCHER, H.G.:
Klinische Erfahrungen mit Ketanest
Anaesth.Inf. 12:191 (1971)
46. FOLDES, E.F.:
The Prevention of the Psychomimetic Effects of
Ketamine
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebungs-
Springer-Verlag, 69:251 (1973)
47. FREUCHEN, J., ØSTERGAARD, J., KÜHL, J.B., MIKKELSEN, B.O.:
Reduction of Psychomimetic Side Effects of Ketalar
(Ketamine) by Rohypnol (Flunitrazepam).
Anaesth.scand. 20:97 (1976)
48. FUCHS, S., KREUSCHER, H.:
Untersuchungen über den Einfluß von Ketamine auf
humorale Systeme des Menschen
In: H.Kreuscher (Hrsg.) Ketamine, Anaesthesiologie
und Wiederbelebungs-
Springer-Verlag 40:130 (1969)

49. GALBERT, M.W., GARDENER, A.E.:
Ketamine for Obstetric Anesthesia
Analg. Anaesth. Curr. Res. 6:926 (1973)
50. GÖTT, U.:
Zur Anaesthesia mit Cyclohexaminen
Anaesthesist 9:261 (1960)
51. GÜNZLER, W., STREHLAU, D.:
Erfahrungen mit Ketamine bei 400 Tonsillek-
tomien nach Sluder
Anaesthesist 21:213 (1972)
52. GÜRTNER, T.H., ERGELYI, M., SOMMERLAD, W.:
Erfahrungen mit Ketamin in der Traumatologie
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:420 (1973)
53. HATANO, S., SADOVE, M.S., KEENE, D.M., BOGGS, A.E.,
EL-NAGGAR, M.A.:
Diazepam-Ketamine Anaesthesia for Open Heart
Surgery "Micro Mini" Drip Administration Technique
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:362 (1973)
54. HENSEL, J., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D.,
MARTEL, J., PASCHEN, K., BREITSCHNEIDER, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage
der Katecholaminaktivität unter Ketaminanarkose
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:63 (1973)
55. HENSEL, J., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D.,
MARTEL, J., PASCHEN, N.U.:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechsel-
veränderungen unter Ketaminanarkose
Anaesthesist 21:44 (1972)
56. HERRSCHAFT, H., SCHMIDT, H.:
Das Verhalten der globalen und regionalen Hirn-
durchblutung unter dem Einfluß von Propanidid,
Ketamine und Thiopental-Natrium
Anaesthesist 23:486 (1973)
57. HIOTAKIS, K., LIST, W.F.:
Ketalar bei geriatrischen Risikopatienten
Anaesthesist 20:475 (1971)
58. HIRSHMAN, C.A., DOWNES, H., FARBOOD, A., BERGMANN, N.A.:
Ketamine Block of Bronchospasm in Experimental
Canine Asthma
Br. J. Anaesth. 51:713 (1979)

59. HÖRNCHEN, U., TAUBERGER, G.:
Untersuchungen zum Mechanismus der Wirkungen
von Ketamine (Ketanest) auf den Kreislauf und
die Atmung
Anaesthesist 29:547 (1980)
60. ILETT, K.F., JARROT, B., O'DONELL, S.R.,
WANSTALL, J.C.:
Mechanism of Cardiovascular Actions of 1-(1-
Phenylcyclohexyl) Piperidine Hydrochloride
(Phenylcyclidine)
Brit.J.Pharmacol. 28:73 (1966)
61. IVANKOVIC, A.D., MILETICH, D.J., REIMANN, Ch.,
ALBRECHT, T.R.F., ZAHED, B.:
Cardiovascular Effects of Centrally Administered
Ketamine in Goats
Anaesth.Analg.Curr.Res. 53:924 (1974)
62. JAWELUAR, U.S., JAWELUAR, S.R., MATHUR, V.P.:
Effekt of Ketamine on Isolated Murine Myometrial
Activity
Anaesth.Analg.Curr.Res. 51:685 (1972)
63. JOHNSTONE, M.:
Die Verwendung von Sernyl in der klinischen
Anaesthesie
Anaesthesist 9:114 (1960)
64. JUNGER, H., SCHORER, R., TEICHMANN, J., UNSELD, H.:
Kreislaufwirkung von Ketamin
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 69:54 (1973)
65. KAMM, G.D.:
Ketaminnarkose in einem Entwicklungsland
Anaesthesist 22:415 (1972)
66. KAPFERER, J.M.:
Kombination Ketamin mit Valium und Dehydrobenz-
peridol
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:258 (1973)
67. KASSEL, H.:
Allgemeine Erfahrungen mit Ketamine bei Risiko-
Patienten
In: H.Kreuscher: Ketamine, Anaesthesiologie
und Wiederbelebung
Springer-Verlag: 40:23 (1969)

68. KETTLER, D., HELDIGE, G., HENSEL, J., MARTEL, J.,
BRETSCHNEIDER, H. J.:
Die Bedeutung von haemodynamischen Veränderungen
durch Ketamin für den Sauerstoffbedarf und die
Sauerstoffversorgung des Herzens
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:22 (1973)
69. KING, C. H., STEPHEN, C. R.:
A new intravenous or intramuscular Anaesthetic
Anaesthesiology 28:258 (1967)
70. KNOCH, E., TRAUBE, E., DICK, W.:
Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung
von unerwünschten Nebenwirkungen und Aufwach-
reaktionen nach Ketamin-Anaesthesie
Anaesthesist 27:302 (1978)
71. KREBS, R., KERSTIN, F.:
Zur Ursache der haemodynamischen Nebenwirkungen
einiger Narkotika
Anaesthesist 22:153 (1972)
72. KREUSCHER, H., BAAR, H. A., BÖHM-JURCOVIC, K.,
FISCHER, R. D.:
Der Einfluß von Ketamin auf Herzzeitvolumen,
Nierenzeitvolumen und Nierenfunktion
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:141 (1973)
73. KREUSCHER, H., FUCHS, S., BORNEMANN, F.:
Untersuchungen über die Psycho-physische Leistungs-
fähigkeit nach Ketamine
In: H. Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:156 (1969)
74. KREUSCHER, H., GAUCH, H.:
Die Wirkung des Phenylcyclidinderivates Ketamine
(CI-581) auf das kardiovaskuläre System des Men-
schen
Anaesthesist 16:229 (1967)
75. KREUSCHER, H., GROTE, J.:
Die Wirkung des Phenylcyclidinderivates Ketamine
(CI-581) auf die Durchblutung und Sauerstoffauf-
nahme des Gehirns beim Hund
Anaesthesist 16:304 (1967)
76. KUGLER, J., DOENICKE, A.:
Encephalose und Analgesie im klinischen Experi-
ment mit EEG-Kontrolle
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:231 (1973)

77. LANGREHR,D.:
Allgemeine klinische Erfahrungen und Indika-
tionen für Ketamine bei mehr als 1600 Fällen.
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 40:258 (1969)
78. LANGREHR,D.:
Dissoziative Anaesthesia durch Ketamine
Aktuelle Chirurgie 4:71 (1969)
79. LANGREHR,D., ALAI,P., ANDJELCOVIC,J., KLUGE,I.:
Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über
erste Erfahrungen in 500 Fällen
Anaesthesist 16:308 (1967)
80. LANGREHR,D., KLUGE,J.:
Zur Anwendung von Ketamine in der Kinderanaesthesie
Ztschr.Kinderchirurgie 7:1 (1969)
81. LANGREHR,D., NEUHAUS,R.:
Ketamin-Indikationen zur Anwendung beim Risiko-
patienten
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 69:393 (1973)
82. LANGREHR,D., STOLP,W.:
Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vital-
funktionen des Menschen
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:25 (1969)
83. LEAR,E., SUNTAY,R., PALLIN,D.M., CHIRON,A.:
Cyclohexamine (CI-400): A new Intravenous Agent
Anaesthesiology 20:330 (1959)
84. LECRON,L.:
Some Clinical Considerations about the Use of
Ketamine
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:176 (1969)
85. LENNARTZ,H., ZINDLER,M., HERFER,G.:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen
der Herz- und Kreislaufdynamik von Ketamine,
Propanidid und Baytinal
Anaesthesist 19:252 (1970)
86. LEVINSON,G., SHNIDER,S.M., GILDEA,J.E., DELORIMIER,A.A.:
Maternal and Foetal Cardiovascular and Acid-Base Changes
During Ketamine Anaesthesia in Pregnant Ewes
Brit.J.Anaesth.45:1111 (1973)

87. LILLBURN, J.U., DUNDEE, J.W., NAIR, S.G.,
FEE, J.P.H., JOHNSTONE, A.M.G.:
Ketamine Sequale: Evaluation of the Ability
of Various Premedicants to Attenuate its Psychic
Actions
Anaesthesia 33:307 (1978)
88. LIST, W.F., CASROBI, H.F.:
Druckanstieg im Liquor cerebrospinalis unter
Ketamin
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69: 218 (1973)
89. LORHAN, P.H., LIPPMAN, M.:
A Clinical Appraisal of the Use of Ketamine Hydro-
chloride in the Aged
Anaesth. Analg. Curr. Res. 50:448 (1971)
90. LUTZ, H., PETER, K., JUHRAN, W.:
Haemodynamische Reaktionen nach Anwendung von
Ketamin
Ztschr. Prakt. Anaesth. u. Wiederbel. 7:58 (1972)
91. MAGBAGBEOLA, J.A.O.:
Ketamine-Relaxant-Air Anaesthesia for Abdominale
Surgery in the Developing Countries
Br. J. Anaesth. 45:1217 (1973)
92. MATTILA, M.A.K., LARNI, H.M., NUMMI, S.E.,
PEKKOLA, A.O.:
Effect of Diacepam on Emergence from Ketamine
Anaesthesia
Anaesthesist 28:20 (1979)
93. MCCARTHY, F.M., CHEIN, G.:
General Anaesthetic Action of 2(-orthophenylhexyl)
-HCL (CI-581) in Rhesus Monkey
Fed. Proc. 24:268 (1965)
94. MEER, A.M., DOWNING, J.W., LOLEMAN, A.J.:
An Intravenous Methode of Anaesthesia for caesarean
Section, Part II: Ketamine
Brit. J. Anaesth. 45: 191 (1973)
95. MONTEL, H., STARKE, K., GÖRLITZ, B.D., SCHÜRMANN, H.-J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des
Ketamins auf periphere sympathische Nerven
Anaesthesist 22:111 (1972)
96. MOORE, J., McNABB, T.G., DUNDEE, J.W.:
Preliminary Report on Ketamine in Obstetrics
Brit. J. Anaesth. 43:779 (1971)

97. MUSCHOLL, H.:
Diskussionsbeitrag :
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:265 (1973)
98. PURSCHKE, R., HASSOUNA, I.:
Der Einfluß von Ketamin auf den intrathorakalen
Druck
Ztschr. Prakt. Anaesth. und Wiederbel. 8:227 (1973)
99. PATSCHKE, D., BRÜCKNER, J. B., GETHMANN, J. W.,
TARNOW, J., WEYMAR, A.:
Einfluß der Ketaminnarkose auf den myokardialen
Sauerstoffverbrauch am narkotisierten Hund
Ztsch. Prakt. Anaesth. u. Wiederbel. 10:325 (1975)
100. PATSCHKE, D., REINECKE, A., TARNOW, J., EBERLEIN, H.-J.;
BRÜCKNER, J. B.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Kreis-
laufwirkungen von Ketamin und Barbituraten im
haemorrhagischen Schock.
Anaesthesist 21:205 (1972)
101. PETER, K., DIETZE, W., KLOSE, R., MAYR, J.:
Kreislaufveränderungen beim Hund durch intravenöse
Anwendung von Ketamin nach Alpha-Rezeptoren-Blockade
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:47 (1973)
102. PETER, K., KLOSE, R., LUTZ, H.:
Ketanest zur Narkoseeinleitung beim Schock
Ztsch. Prakt. Anaesth. 5:396 (1970)
103. PETER, K., DIETZEN, W., KLOSE, R., FREY, B., MAYR, J.:
Haemodynamische Veränderungen im Schock bei intra-
venöser Narkoseeinleitung mit Ketamin
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 69:120 (1973)
104. PETER, K., van ACKERN, K., FREY, B., SCHÖENIAN, R.:
Die Wirkung verschiedener Narkotika auf Herz-
und Kreislauf bei der Narkoseeinleitung im
frühen haemorrhagischen Schock
Ztschr. Prakt. Anaesth. 7:263 (1972)
105. POOLESCH, J.:
Blutgasanalysen während Ketamine-Narkose unter
Berücksichtigung von Prämedikation und Nach-
injektion
In: H. Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:133 (1969)

106. PODELSCH, J., ZINDLER, M.:
Erste Erfahrungen mit dem Phenylcyclidinderivat
Ketamin (CI-581), einem neuen intravenösen und
intramuskulären Narkosemittel
Anaesthesist 16:299 (1967)
107. RIEMASCH-BECKER, C., MÜLLER, H.:
Die Ketamin-Droperidol-Duoanaesthesie bei ophthalmo-
chirurgischen und -diagnostischen Eingriffen im
Kindesalter
Anaesthesist 26:391 (1977)
108. ROLLY, G.:
The Use of Ketamine as Monoanaesthetic in Clinical
Anaesthesia, Acid Base-Status and Oxygenation
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:117 (1969)
109. ROBERTS, F.W.:
A new intramuscular anaesthetic for small children
Anaesthesia 22:23 (1967)
110. RUMPF, K., DUDECK, J., TEUTEBOURG, H.; MÜNCHHOFF, W.,
NOLTE, H.:
Traumähnliche Erlebnisse bei Kurznarkosen mit
Ketamine, Thiopental und Propomid
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:161 (1969)
111. RUST, M., LANDAUER, B., KOLB, E.:
Stellenwert von Ketamin in der Notfallsituation
Anaesthesist 27:212 (1978)
112. SADOVE, M.S., HATANO, S., ZAHED, B., REDLIN, T.,
ARASTOUNEJAD, P., ROMAN, V.:
Clinical Study of Droperidol in the Prevention
of the Side Effects of Ketamine Anaesthesia: A
Preliminary Report
Anaesth. Analg. Curr. Res. 50:389 (1971)
113. SADOVE, M.S., SAULMAN, M., HATANO, S., FEVOLD, N.:
Analgesic Effects of Ketamine Administered in
Subdissoziative Doses
Anaesth. Analg. Curr. Res. 50:452 (1971)
114. SALEHI, E.:
Klinische Erfahrungen mit Ketamin in der Urologie
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:351 (1973)
115. SCHAPS, D., HAUENSCHILD, E.:
Anwendung von Ketamin bei lebergeschädigten Pa-
tienten.
Anaesthesist 26:172 (1977)

116. SCHLAG, G.:
Die Bedeutung des Ketamins in der Traumatologie
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:429 (1973)
117. SCHMIDT, H.:
Ketanest in der Kinderanaesthesie
Anaesth. Informat., 61 (Feb. 1978)
118. SCHOLLER, K.L., THIES, H., WIEMERS, K.:
Die Allgemeinaesthesie mit Cyclohexaminderivaten,
klinische Beobachtungen und elektroencephalogra-
phische Untersuchungen
Anaesthesist 9:163 (1960)
119. SEFER, S.T.:
Unsere Erfahrungen mit Ketamin bei kardiochirur-
gischen Eingriffen
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:343 (1973)
120. SINGBARTL, H., LANGREHR, D., NEUHAUS, K.:
Ketamin - eine kreislaufstimulierende Substanz
mit direkt kardiodepressiver Eigenwirkung
Ztsch. Prakt. Anaesthesie 10:335 (1975)
121. SONNTAG, H., HEISS, H.W., KNOLL, D., FUCHS, Ch.,
REGENSBURGER, D., SCHENN, H.D., BREITSCHNEIDER, H.J.:
Der Einfluß von Ketamin auf den myokardialen
Metabolismus
In: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:37 (1973)
122. STANLEY, V., HUNT, J., WILLIS, K.W., STEPHEN, G.R.:
Cardiovascular and Respiratory Function with CI-
581
Anaesth. Analg. Curr. Res. 47:76 (1968)
123. STÖFFLER, Chr.:
Untersuchungen über die Anwendbarkeit des intra-
venösen Narkotikums Methohexital im hypovolämischen
Schock im Rahmen der Notfall- und Katastrophenmedi-
zin.
Dissertation, Mainz (1985)
124. STOLP, W., LANGREHR, D., SOKOL, K.:
Zur Anwendung von Ketamine in der geburtshilflichen
Anaesthesie
Ztsch. Geburtsh. Gynäkol. 169:198 (1968)
125. STOLZ, Ch., HELLER, W.:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin
in: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:300 (1973)

126. SZAPPANYOS,G., BEAUMANOIR,A., GEMPERLE,G.,
MORET,P., GEMPERLE,M.:
The Effect of Ketamine on the Cardiovascular and
Central Nervous System
In: H.Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:70 (1969)
127. SZAPPANYOS,G., BOPP,P., FOURNET,P.:
The Use and Advantage of "Ketalar" (CI-581) as
Anaesthetic Agent in the Pediatric Cardiac
Catheterization and Angiocardiography
Anaesthesist 18:365 (1969)
128. SZAPPANYOS,G., GEMPERLE,M., RIFAT,K.:
Ketamine Anaesthesia in Visceral Surgery
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag 69:331(1973)
129. TARNOW,J., HESS,W.:
Pulmonale Hypertonie und Lungenoedem nach Ketamin
Anaesthesist 27:486 (1978)
130. TARNOW,J., HESS,W., SCHMIDT,D., EBERLEIN,H.J.:
Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin,
Fentanyl
Anaesthesist 28:9 (1979)
131. TAUBE,H.-D., GOBIET,W., LIESEGANG,J., BOCK,W.J.:
Intrakranielle Druckverhältnisse unter Ketamin
In: M.Gemperle, H.Kreuscher, D.Langrehr (Hrsg.)
Ketamin, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 69:223 (1973)
132. TRABER,D.L., WILSON,R.D., PRIANO,L.L.:
Differentiation of the Cardiovascular Effects of
CI-581
Anaesth.Analg.Curr.Res. 47:769 (1968)
133. TWEED,W.A., MYMIN,D.:
Myocardial Force-Velocity Relations during
Ketamine Anaesthesia at Constant Heart Rate
Anaesthesiology 41:49 (1974)
134. VIRTUE,R.W., ALANIS,J.M., MORI,M., LAFARGUE,R.T.,
VOGEL,J.H.K., METCALF,D.R.:
An Anaesthetic Agent, 2-ortho-chlorophenyl (-2-
methylamine Cyclohexanone.HCl (CI-581))
Anaesthesiology 28:823 (1967)
135. VAN ACKERN,N.K., DEUSTER,J.E., MAST,G.J.:
Akute Minderung der Kontraktilität des Warmblüter-
myokards durch Ketamin
Ztsch.prakt.Anaesth.7:309 (1972)

136. WIEBER, J., KUGLER, R., HENGSTMANN, H., DENGLER, H. J.:
Pharmacokinetics of Ketamine in Man
Anaesthesist 24:260 (1974)
137. WIEMERS, K.:
Sernyl
Anaesthesist 9:186 (1960)
138. WILSON, R. D., NICOLS, R. J., McCOY, N. R.:
Dissociative Anaesthesia with CI-581 in Burned
Children
Anaesth. Analg. Curr. Res. 46:719 (1967)
139. ZEGVELD, G.:
Allgemeine Erfahrungen mit Ketamine als Einlei-
tungsnarkotikum
In: H. Kreuscher (Hrsg.)
Ketamine, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag, 40:173 (1969)
140. ZSIGMOND, E. K., MATZUKI, A., KOTHARY, S. P., JALLAD, M.:
Arterial Hypoxemia Caused by Intravenous Ketamine
Anaesth. Analg. Curr. Res. 55:311 (1976)

Lebenslauf

Name: Michael SCHÄFER

Geboren: am 14. August 1956 in Bad Kreuznach

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: rk

Wohnsitz: Rheingrafenstrasse 6
6550 Bad Kreuznach

Wehrdienst: befreit

Schulausbildung: 1963 - 1966 Kath.Grundschule,
Offenbach, Glan
1966 - 1975 Stäatl.Gymnasium,
Lauterecken, Glan

Berufsausbildung: 1975 - 1981 Studium der Medizin,
Universität Mainz
März 1978: Ärztliche Vorprüfung
März 1979: Erster Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
März 1981: Zweiter Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
April 1981 bis
April 1982: Praktisches Jahr,
Städtisches Kranken-
haus Kaiserslautern
April 1982: Dritter Teil der
ärztlichen Prüfung
seit Juli 1982:
Assistenzarzt in der
chirurgischen Abteilung
der Diakonie-Anstalten
Bad Kreuznach (Chefarzt
Dr.med.Chr.Fiegler)

Danksagung

Herrn Professor Dr.med.Abbas Madjidi möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas und die wertvolle Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner gilt mein Dank Herrn Professor Dick, dem Leiter des Institutes für Anaesthesiologie für seine freundliche Unterstützung.

